
22500771938


BRITISH MEDICAL
Library
ASSOCIATI



XV Congrès International de Médecine

LISBONNE, 19-26 AVRIL 1906

II

XV Congrès International de Médecine

LISBONNE, 19-26 AVRIL 1906



Section II

PHYSIOLOGIE

LISBONNE

IMPRIMERIE ADOLPHO DE MENDONÇA

1906



Organisation de la section

Présidents d'honneur

MM.

Léon Asher, professeur à la Faculté de Médecine de Berne.
Max Verworn, professeur à la Faculté de Médecine de Göttingen.
Charles Lepierre, professeur à l'Université de Coïmbre.
Rodriguez Carracido, professeur à la Faculté de Pharmacie de Madrid.
Ugo Biffi, directeur de l'Institut d'hygiène de Lima.

Comité d'organisation de la section

Président	M. Philomeno da Camara
Vice-Président	M. Bello Moraes
Secrétaire responsable	M. Arthur Cardoso Pereira
Secrétaire adjoint	M. Oliveira Soares
Membres	MM. Sousa Nazareth et Elysio Moura

Rapports officiels

1. — Rôle des leucocytes dans la nutrition.
Rapporteur : M. L. Asher, Berne.
2 — Sécrétion thyroïdienne.
Rapporteurs : MM. Carlos Bello Moraes, Lisbonne, et Oliveira Soares, Lisbonne.
3. — Faits anatomo-physiologiques qui forment la base des actuelles théories de la pensée.
Rapporteur : N.
3 a. — Les connaissances actuelles des processus physiologiques dans le système nerveux.
Rapporteur : M. Max Verworn, Göttingen.
4. — Perméabilités rénales.
Rapporteur : N.
5. — Constitution des albuminoïdes et en particulier des nucléines.
Rapporteur : M. Charles Lepierre, Coïmbre.
6. — Action des rayons Becquerel et des autres rayons similaires sur les processus physiologiques.
Rapporteur : N.
7. — Coagulation du sang.
Rapporteur : M. José Rodriguez Carracido, Madrid.
8. — Sur l'action physiologique et pathologique du radium, spécialement au point de vue de l'œil.
Rapporteur : M. A. Birch-Hirschfeld, Leipzig.
9. — Contribution à la chimie physique des enzymes et hémolysines.
Rapporteur : M. Thorvald Madsen, Copenhague.

Sujets recommandés

1. Enzymes et phénomènes de la vie.
2. Valeur physiologique des cyto-toxines.
3. Mécanisme des actions catalytiques.
4. Isotonie et concentration moléculaire au point de vue physiologique.
5. Les globules rouges du sang au point de vue de la biologie générale.
6. Bactéries et nutrition.
7. Etat actuel de l'étude des antiferments.
8. Valeur alimentaire de l'alcool.
9. Ferments du sang.
10. Etude critique de la théorie de la digestion de Pawlow.



XV CONGRÈS INTERNATIONAL DE MÉDECINE

(LISBONNE—AVRIL 1906)

SECTION DE PHYSIOLOGIE

Rapports officiels

THÈME 7—COAGULATION DU SANG

Par M. le Prof. JOSÉ RODRIGUEZ CARRACIDO (Madrid)

Je suppose que les membres de la section de Physiologie du Congrès sont au courant de ce que disent communément les traités de physiologie et de chimie biologique au sujet du phénomène qui fait l'objet du présent mémoire, et je crois superflu de rapporter ici ce qui est connu de tout le monde.

Depuis dix ans les recherches physico-chimiques ont porté sur les corps colloïdes, et chaque année n'a fait qu'accroître l'intérêt avec lequel elles se poursuivent, comme il ressort de l'abondance de la littérature qui s'y rapporte.

Or, comme le plasma sanguin est un liquide, où coexistent des matières colloïdes et cristalloïdes, les résultats de ces recherches ne pouvaient manquer de jeter du jour sur l'obscur problème de la coagulation du sang, lequel, sans perdre absolument son caractère biologique, tend de plus en plus à entrer dans le domaine de la physico-chimie.

Nous nous proposons d'exposer, au double point de vue physico-chimique et physiologique, nos idées au sujet du phénomène en question.

* * *

Il existe dans le plasma sanguin trois protéines: la *sérumalbumine*, la *sérumglobuline* et le *fibrinogène*.

La chaleur coagule la première (ou le mélange des différentes sérumalbumines, selon Halliburton) depuis 73° jusqu'à 84°, la seconde depuis 60° jusqu'à 75°, et la troisième à 56°.

Le chlorure de sodium ne coagule pas même à saturation la sérumalbumine, mais bien la sérumglobuline à 30 % et le fibrinogène à 15 %.

Tous les colloïdes, au dire d'Ostwald, sont *métastables* [1] au sein des liquides qui les contiennent; mais, des trois colloïdes contenus dans le plasma, le fibrinogène, dont la transformation en fibrine détermine le coagulum, est le moins stable dans son association avec le liquide, et par conséquent le moins résistant aux agents de la coagulation. Mais la coagulation du fibrinogène ne peut s'attribuer ni aux actions susdites de la température ou de la concentration saline, non seulement parce que l'une et l'autre se trouvent dans le liquide sanguin à distance des points où le phénomène se produit, mais aussi, et surtout, parce qu'elles ne se produisent pas dans l'appareil circulatoire.

* * *

C'est une doctrine unanimement acceptée que la coagulation du fibrinogène est déterminée par une zymase exsudée par les plaquettes (et aussi selon quelques-uns, par les leucocytes), lorsque celles-ci entrent en contact avec des rugosités ou des aspérités qui détruisent leur organisation si délicate. Il est en outre indispensable qu'il existe dans le sang du calcium, pour que celui-ci puisse se coaguler; on sait en effet que les oxalates et fluorures alcalins, qui précipitent ce radical métallique, convertissent le sang en un liquide incoagulable.

C'est de ce fait qu'Arthus et Pagès ont conclu que la présence du calcium était indispensable à la coagulation; mais on leur objecta que la cause, pour laquelle le phénomène ne se produisait pas, ne tenait peut-être pas à l'absence du calcium, mais à l'action anticoagulante des sels alcalins que nous venons de mentionner. Bordet et Gengou [2] prouvent à l'évidence par de nouvelles expériences que les oxalates et fluorures empêchent la coagulation par là-même qu'ils précipitent le calcium, confirmant ainsi la conclusion soutenue par les deux investigateurs précédemment cités.

Les plaquettes blessées ne semblent pas seules capables de produire de la zymase coagulante; car les travaux de Delezenne et plus récemment ceux de Conradi [3] ont montré que le traumatisme des tissus et la pression des organes donnent lieu à des

---

(1) *Rev. Scientif.* 1902. t. XVII, p. 641.
(2) *Ann. Inst. Past.* 1903. p. 832, et 1904. p. 26.
(3) *Beitrage zur Chem. Physiolog. u. Path.* Bd. I. p. 136-182.

produits coagulants, dont l'action est accélérée par le chlorure de calcium. D'après les observations d'Emile Duclaux ([1]), les quantités de zymase coagulante contenues dans les tissus sont en raison inverse de celles contenues dans les leucocytes.

Arthus supposa que la zymase empruntait du calcium au plasma pour le céder au fibrinogène et le convertir en fibrine, celle-ci étant une combinaison calcique de celui-là; mais Hammarsten a démontré que les cendres de fibrinogène et de fibrine contiennent la même proportion de calcium. Devant ce fait, Arthus se vit obligé à accepter l'idée de Pekelharing, établissant que la substance exsudée par les plaquettes n'est pas la zymase active, mais un zymogène qui a besoin d'absorber du calcium pour se convertir en zymase, et exercer son action sur le fibrinogène, de la même manière que la pepsine inactive dans un milieu neutre se convertit en agent peptonisant par l'addition d'acide chlorhydrique.

Le zymogène est une nucléoalbumine qui, selon Pekelharing, peut être isolée, par refroidissement à 0°, du plasma oxalaté ou peptoné, dont il se sépare sous forme granulaire. C'est par l'addition de sels de calcium qu'il acquiert ses propriétés coagulantes.

La zymase calcique est la zymase vraiment active, celle qui détermine la transformation du fibrinogène du plasma en fibrine du coagulum.

* * *

Comment la zymase coagulante opère-t-elle? Son action est celle de tous les *catalyseurs*, dont l'œuvre consiste à provoquer ou à accélérer les effets, sans rien comprendre à son mécanisme intime. Il serait inopportun d'essayer ici une explication du processus de l'action de la zymase susdite. C'est là un problème spécial, se rattachant à la grande question de l'action de toutes les zymases; et celui qui résoudra ce problème par rapport à l'une d'elles aura le mérite de mettre au clair le rôle, aujourd'hui obscur, que jouent les catalyseurs dans le cours des processus biochimiques. Révéler le mécanisme des actions zymasiques, ce sera dissiper les ténèbres, en apparence inpénétrables, au milieu desquelles se déroulent les changements matériels des organismes.

([1]) *Traité de Microbiologie*, t. II, p. 678-1899.

Nous renvoyons donc le problème particulier de la zymase coagulante au problème général des actions zymasiques, dont la résolution dégagera la grande inconnue de la biologie; et je me bornerai à consigner qu'il n'y a pas lieu de s'étonner que la zymase en question ne coagule qu'une des trois protéines coexistantes dans le plasma. C'est que le fibrinogène est plus coagulable, comme nous l'avons dit plus haut; et aussi parce que, comme conséquence de l'asymétrie de leurs molécules, l'action de toutes les zymases est spécifique. C'est ce qui a fait dire à Emile Fischer [1] qu'il faut les considérer par rapport aux matières fermentescibles comme la clef par rapport à la serrure.

C'est à cause de l'action spécifique de la zymase coagulante sur le fibrinogène qu'on l'a dénommée *fibrinferment*.

* * *

Pour expliquer la transformation du fibrinogène en fibrine, arrêtons-nous aux études faites par les chimistes sur la coagulation des dissolutions (ou plutôt pseudodissolutions) colloïdales. Nous faisons abstraction des théories basées sur la charge électrostatique des ions émis par la dissociation des électrolytes; en effet, nous croyons ces théories peu applicables au cas présent, et tout au plus admissibles comme explication des actions déterminantes, non comme explication des actions efficientes. Nous nous attacherons donc aux théories chimiques et particulièrement à celle qu'a formulée Jacques Duclaux.

Dans ses études sur les conditions requises pour la formation du ferrocyanure de cuivre, en ajoutant peu à peu une dissolution très diluée de sulfate de cuivre à une dissolution de ferrocyanure de potassium, il observa que dès le premier moment commence la formation d'un ferrocyanure potassico-cuprique, qui se dissout, constituant une dissolution colloïdale avec une proportion minima de cuivre [2]; mais au fur et à mesure que celle-ci augmente par l'addition successive de quantités de sulfate il arrive un moment où se rompt le métastabilisme de la dissolution colloïdale, et où apparaît le précipité; celui-ci continue à se transformer au sein du liquide, perdant du potassium et gagnant du cuivre, jusqu'au point de la conversion totale du ferrocyanure de potassium

(1) *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. XXVI. p. 60.
(2) *Compt.-rend. Ac. Sc.* t. CXXXVIII. p. 144

($Cy^6 FeK^4$) en ferrocyanure de cuivre ($FeCy^6Cu^2$). Cette transformation graduelle entre les deux points extrêmes s'opère toujours de manière que dans les formes intermédiaires, $FeCy^2K^mCu^n$, les proportions de potassium et de cuivre sont égales à la somme des 4 valences correspondantes à la saturation du radical ferrocyanogène ($FeCy^{6''''}$).

De ce fait et d'autres analogues J. Duclaux tire la conclusion que «la composition chimique d'un colloïde est variable dans les larges limites; elle doit être regardée comme une fonction *continue* de celle du liquide intergranulaire, auquel on ne peut rien ajouter sans que le colloïde en prenne une part» ([1]).

Le processus relatif à la coagulation est subordonné par J. Duclaux aux deux lois suivantes: ([2])

1.ere La coagulation d'un colloïde est toujours accompagnée d'un changement de sa composition chimique.

2.me Ce changement de composition consiste dans la substitution, en proportions équivalentes, à certains des radicaux du colloïde de ceux de la substance coagulante.

Telle est l'importance accordée par l'auteur des lois précédentes à la substitution en question qu'il en vient à suggérer qu'elle pourra servir pour la connaissance de la structure chimique de substances complexes, moyennant la substitution de radicaux organiques par radicaux métalliques ([3]).

* * *

Voyons maintenant l'importance des doctrines précédentes au point de vue du mécanisme de la coagulation du sang.

Il est vrai que Hammarsten a prouvé que le fibrinogène et la fibrine contiennent une même proportion de calcium, mais en même temps il fit voir que la seconde contient une plus grande proportion de matière minérale que le premier ([4]), apportant ainsi, mais sans le faire remarquer, un nouveau témoignage en faveur de l'observation de Freund par rapport aux phosphates contenus dans la fibrine.

([1]) *Recherches sur les substances colloïdales*. Paris, 1904, p. 101.
([2]) *Ibid.* p. 94.
([3]) *Compt. rend. Ac. Sc.* t. CXXXVIII, p. 571.
([4]) *Zeitsch f. physiol. Chem.* Bd. XXII, p. 333.

Dans l'analyse du fibrinogène et de la fibrine de même provenance, Hammarsten trouva les proportions de cendres suivantes :

	Cendres p. 100		Cendres p. 100
Fibrinogène (a).......	0,347	Fibrine (a).......	0,432
Fibrinogène (b)......	0,310	Fibrine (b).......	0,579

On n'a pas, à mon avis, accordé à ces données toute l'attention qu'elles méritent.

Dans la matière organisée il y a toujours une proportion de matière minérale, petite dans les tissus tendres, et grande dans les tissus durs.

En moyenne, les muscles contiennent 1,2 % de sels minéraux, le tissu cartilagineux de 3 à 6 % et le tissu osseux 22 %.

Un fait digne de remarque, c'est qu'à mesure qu'augmente la proportion de matière minérale, la constitution chimique de la matière organique se simplifie. Celle du tissu musculaire a toute la complexité des protéines; celle du tissu cartilagineux est moins complexe que la précédente, mais elle l'est beaucoup plus que la matière organique des os; l'osséine est une fraction du chondromucoïde.

Après avoir reconnu que dans la matière organisée n'existe pas le prétendu dualisme des substances organiques et minérales, mais que toutes forment un ensemble harmonique, à la façon des différents radicaux qui entrent dans la composition des molécules complexes, il est permis de supposer, en appliquant à la genèse de la matière des tissus les théories de J. Duclaux, que dans cette genèse, tout comme dans le processus de coagulation des colloïdes dissous, il s'opère une substitution partielle des radicaux; les radicaux de la matière minérale venant à remplacer, en proportions équivalentes, ceux de la matière organique.

Une fois que l'on accepte cette hypothèse parfaitement d'accord avec les faits connus, et qu'on se rappelle que la proportion de matière minérale de la fibrine est supérieure à celle du fibrinogène, on peut sans transition brusque se représenter la coagulation du sang comme *commencement de formation de matière organisée, aux dépens du plus coagulable des albuminoïdes circulants : le passage de la dissolution au coagulum se trouvant déterminé par un commencement de substitution de la molécule du fibrinogène par des radicaux métalliques.*

La cause déterminante de cette coagulation doit être le pou-

voir catalysant du fibrinferment, opérant à la manière des ferments intercellulaires qui collaborent dans les processus biochimiques de la cellule, et qui, selon Hofmeister [1], opèrent dans le cours de leur production successive l'épigenèse des formes organisées.

Comme le fibrinogène est une globuline et le fibrinferment une nucléoprotéide, la coagulation du sang peut être considérée, comme dit Bottazzi [2], comme un premier et vague indice de la propriété plastique des globulines et des nucléoprotéides. Et jusque dans la biréfringence des filaments de fibrine, observée par Hermann, se révèle la production de la matière anisotrope, génératrice de tous les éléments contractiles, depuis les fibres myoïdes des infusoires jusqu'à celles du tissu musculaire strié.

Lorsque l'action des zymases qui détermine la production de matière organisée est assujettie au frein autorégulateur du processus physiologique, elle s'exerce seulement dans la mesure de la nutrition et du développement des cellules ; mais, exercée à contretemps et dans les conditions violentes du sang extravasé, elle produit des caillots informes de matière qui chimiquement ressemble à la matière organisée, mais sans la forme dans laquelle elle se moule au sein des éléments cellulaires.

Et comme un argument de plus en faveur de cette conclusion, quoique la matière formée soit *anhiste*, on peut cependant tenir compte de l'intervention de l'eau. Les colloïdes appelés stables (qui sont surtout les matières proteïques) absorbent dans l'acte de la coagulation une plus grande quantité d'eau que les colloïdes appelés instables (c'est-à-dire les colloïdes minéraux), et l'eau retenue dans le coagulum, qui auparavant s'attribuait à *l'imbibition*, est rapportée aujourd'hui au genre de combinaisons qu'on appelle *composés d'absorption*. C'est un de ces hydrates qui doit se former dans le caillot de sang, de la même manière que ceux qui se forment à l'intérieur des tissus, et dans lesquels on est obligé de supposer que les albuminoïdes et l'eau sont unis chimiquement, pour expliquer la constance de leurs proportions respectives dans le cours des changements matériels de l'organisme.

* * *

S'il est vrai qu'à certains radicaux de la molécule du fibri-

---

(1) *Rev. gen. des Scien.* 1902, p. 725. *La chimie de la cellule.*

(2) *Chimica fisiologica,* vol. II, p. 119.

nogène viennent se substituer des radicaux métalliques, les radicaux substitués doivent se retrouver dans le liquide où se dépose le coagulum de la fibrine, et la démonstration de leur présence serait une preuve irrécusable de la thèse que nous soutenons.

Quoiqu'il soit impossible d'administrer la preuve directe que le cas exige, on peut citer certains faits qui temoignent indirectement en faveur de la transformation chimique que nous avons signalée.

D'après les observations de Fredericq et de Hammarsten, confirmées par Arthus ([1]), lorsque les dissolutions de fibrinogène, soigneusement purifiées de sérumglobuline, se coagulent au moyen du fibrinferment, tout le fibrinogène ne se convertit pas en fibrine, mais une partie, dans la proportion de 30 à 40 pour 100, se dissout et se convertit en une nouvelle matière albuminoïdale, appelée *fibringlobuline,* coagulable à 64° (température différente de 56°, à laquelle coagule son générateur), et douée d'une composition élémentaire, qui, d'après l'analyse de Hammarsten, diffère peu, il est vrai, mais n'est cependant pas absolument identique à celle du fibrinogène, ni à celle de la fibrine.

D'ailleurs, la composition élémentaire de ces deux matières albuminoïdales n'est pas identique non plus, comme il ressort des données suivantes de Hammarsten rapportées à 100 parties:

	C	H	N	S	O
Fibrinogène.........	52,93	6,90	16,66	1,25	22,26
Fibrine.............	52,68	6,83	16,91	1,10	22,48

Si nous rapprochons ces différences de celle, signalée plus haut, qui existe dans la proportion des cendres, et de celles observées par J. Duclaux dans le processus de la coagulation des colloïdes dissous, ne semblera-t-il pas logique d'admettre dans le passage du fibrinogène à la fibrine une substitution de radicaux organiques par des radicaux métalliques?

Et du moment que c'est précisément cette substitution qui produit la matière constitutive des éléments organisés, il s'en suit que le sang coagule par suite d'une transformation chimique corrélative à un viritable processus physiologique, mais qui se déroule dans le cas présent dans des conditions anormales. C'est ainsi que l'augmentation de la destruction intraorganique des éry-

---

([1]) *Archiv. de Physiol.* 1895, p. 552.

throcytes produit l'engorgement du foie, parce que, dans l'état normal, cette glande a pour fonction de cataboliser l'hémoglobine.

* * *

On pourrait parler ici de l'action anticoagulante des albumoses, du sérum sanguin de l'anguille, des extraits de tissus et de l'extrait de sangsue; mais l'action de toutes ces substances, dont les effets sont en général beaucoup plus notables *in vivo* que *in vitro*, se rapportent aujourd'hui au processus inconnu de la formation des anticorps qui neutralisent le pouvoir coagulant du fibrinferment; et l'explication de ces phénomènes négatifs se réduit à l'hypothèse de l'annulation du pouvoir catalyseur de la zymase, qui détermine la production du coagulum de fibrine, aux dépens du fibrinogène, avec le concours de sels minéraux.

CONCLUSIONS

1.° La coagulation du sang est un phénomène physico-chimique, comme celui de la coagulation des colloïdes dissous.

2.° C'est le zymogène exsudé par les plaquettes qui, uni à la chaux, forme le catalyseur, qui détermine la production de la fibrine aux dépens du fibrinogène et des sels dissous dans le plasma.

3.° La coagulation d'un colloïde dissous est la suite d'un changement de composition, dans lequel certains de ses radicaux sont remplacés.

4.° La production de la fibrine est la suite de l'entrée de radicaux métalliques dans le fibrinogène, de la même manière que se produit la matière organisée.

5.° La coagulation du sang peut être considérée comme le moment initial d'un processus biochimique, dont les moments ultérieurs sont la formation de la matière des tissus tendres, celle du tissu cartilagineux, celle du tissu osseux, et enfin celle du tissu dentaire.

THEME I — LE ROLE DES LEUCOCYTES DANS LA NUTRITION

(Die Rolle der Leukocyten bei der Verdauung)

Par M. le Prof. LEON ASHER (Berne)

Die anatomische sowie die physiologische Untersuchung der Leukocyten weist darauf hin, dass ihre Stellung im Organismus und ihre Function eine Eigenartigkeit besitzt, welche sie merklich von den übrigen Zellen des Körpers unterscheidet. Keine andere Zelle besitzt einen so hohen Grad von Selbstständigkeit, von «Eigenleben», emancipirt von fast allen Bedingungen durch welche die anderen Zellen zu Festgebilden gefügt, in ihren stofflichen Bestandteilen erhalten, in ihren Thätigkeitsäusserungen plannässig geregelt werden. Hand in Hand mit dieser offenkundigen Sonderstellung geht einher die Ubiquität ihres Vorkommens, und die Mannigfaltigkeit ihrer Formen, die Raschheit ihres Entstehens und Vergehens und ihre Anteilnahme an den verschiedensten Processen. Alle diese Eigenheiten gestalten das Studium des Leukocyten zu einem sehr anziehenden und fruchtbaren Kapitel der allgemeinen Physiologie. Der Erforschung aber der speciellen physiologischen Funktionen, an denen die Leukocyten beteiligt sind, erwachsen aus den gleichen Gründen nicht geringe Schwierigkeiten.

Das specielle Problem, über welches zu berichten die Leitung unserer Sektion mich beauftragt hat, *die Rolle der Leukocyten bei der Verdauung*, gehört dank der erwähnten Schwierigkeiten noch zu den nicht hinreichend klar gelegten. Es wäre sehr verlockend und wohl auch recht belehrend, von den allgemeinen Gesichtspunkten der Leukocytenlehre auszugehen, um zu ermitteln, welche Rolle die Leukocyten bei der Verdauung spielen. Ich gedenke mich aber auf das genannte Sonderproblem zu beschränken und will nur dort die allgemeine Physiologie des Leukocyten zu Rate ziehen, wo es direct zum Verständnis der Thatsachen notwendig ist. Diese Beschränkung hat den Vorteil, dass sehr viele hypothetische Elemente, an denen die Lehre des Leukocyten reich ist, wegfallen, dafür aber aus einem übersehbaren und überall experimentell angreifbaren Gebiet Thatsachen gesammelt werden können, welche ihrerseits wiederum zur Aufklärung allgemein biologischer Fragen dienen dürften.

Die Rolle der Leukocyten bei der Verdauung wird mit Hilfe ei-

ner ganzen Reihe von Methoden untersucht. Es sind morphologische, chemische und experimentelle Verfahren angewandt worden und hier, wie auf anderen Gebieten der Physiologie, hat sich die Betrachtung der einheitlichen Function von der Methode nach verschiedenen Gesichtspunkten aus als sehr förderlich erwiesen. Die systematische Untersuchung des vorliegenden Problemes hat demgemäss zunächst die mit den verschiedenen Methoden gewonnenen Ergebnisse einzeln zur Kenntnis zu nehmen um dann dieselben gemeinsam zu verwerten.

Die wichtigste Grundlage unseres Wissens auf diesem Gebiete ist in der Morphologie gegeben und immer und immerwieder haben die Forscher das Mikroskop zu Rate gezogen. Das wesentlichste Interesse concentriert sich hierbei um die Verhältnisse der Leukocyten in der Darmwand und in den benachbarten Lymphdrüsen, als denjenigen Stätten, an denen sich die Verdauungs- und Resorptionsvorgänge abspielen. Die Verhältnisse der Leukocyten im Blute sind im Vergleiche hierzu nur von secundärem Interesse und sollen erst später berücksichtigt werden.

Die erste Frage, auf welche eingegangen werden muss, ist die nach den Zellarten, welche man im lymphatischen System des Darmes antrifft. Es ist ersichtlich, dass hiermit ein äusserst controverses Gebiet berührt wird. Denn über die Art und Weise, wie die lymphatischen Zellen einzuteilen sind, herrschen sehr widersprechende Ansichten und demgemäss giebt es auch mehrere Classificationsweisen dieser Zellen. Schwierigkeiten sind von vorne herein dadurch gegeben, dass wir kein wirklich zuverlässiges Einteilungsprincip besitzen. Während für andere Zellarten des Organismus morphologische oder genetische Gesichtspunkte wegleitend waren und zu einer exakten Classifikation führten, ist das für die Lymphzellen nicht der Fall. Genetische Gesichtspunkte sind hier trügerisch, weil die morphologischen Merkmale der an einem Orte nachweisbaren Zellen nicht constante sind, sodass sich dieselben Zellen an einem anderen Orte nicht immer identificiren lassen. Eben wegen dieser Inconstanz der morphologischen Gestaltung, wegen der Variabilität der Formverhältnisse des Kernes und des Protoplasmas unter verschiedenen functionellen Bedingungen, ist die Einteilung nach morphologischen Befunden ungenügend. Die auf Grund von Farbenreactionen von Ehrlich geschaffene Einteilung bestimmter Leukocytenarten nach chemischen Gesichtspunkten ist zwar ein sehr willkommen zu heissender und wohl auch rationneller Versuch, und hat auch ausseror-

deutlich fruchtbar in seiner praktischen Anwendung gewirkt. Aber bei der Erörterung der vorliegenden physiologischen Frage scheint es gerathener, sich auch von dieser Classifikation zu emancipieren. Nicht allein deshalb, weil die Lehre von der specifischen Granulation der Leukocyten eine umstrittene, von vielen Forschern nicht angenommene ist, sondern vor allem deshalb, weil die Ehrlich'sche Lehre specifischer Granula keine rein chemische ist, sondern gleichzeitig physiologische Voraussetzungen enthält, deren Annahme der Deutung physiologischer Befunde schon bestimmte Bahnen anweist. Von einer derartigen Einschränkung uns fern zu halten haben wir alle Ursache.

Da aber zu einer Beschreibung des Anteils der Leukocyten an den Verdauungsvorgängen eine Unterscheidung der verschiedenen Zellformen notwendig ist, muss man norgedrungen zur Orientirung mit irgend einem, wenn auch ungenügenden Einteilungsprincip fürlieb nehmen. So haben es auch die meisten Forscher gehalten, welche sich mit dieser Frage zu beschäftigen hatten. *Heidenhain* z. B. hat die Parenchymzellen der Zotten in drei Hauptgruppen gesondert, Wanderzellen, sesshafte Zellen und Phagocyten; neben dieser Einteilung nach functionellen Gesichtspunkten hat er sich aber auch gleichzeitig einer Unterscheidung der Zellformen nach tincturellen Merkmalen durch Färbung mit Ehrlich-Brondi'schem Gemisch bedient. *Ich* selbst habe in meinen Untersuchungen mit *Erdély* und *Firleiewitsch* die einzelnen leukocytiven Zelltypen in der Darmschleimhaut nach gewissen strukturellen und tinkturellen Merkmalen von einander unterschieden. Wenn man bei einer physiologischen Untersuchung nur den Funktionszustand des Gewebes als variable einführt, die Fixirungs- und Färbungsmethoden aber möglichst gleichartig sein lässt, besorgen die etwa gefundenen Unterschiede an den Zellen, dass gewisse Funktionsänderungen gewisse strukturelle und tinkturelle Bilder ergeben. Mag dieses Princip, wie betont werden mag, als Classifikationsprincip auch ungenügend sein, als Mittel zur Orientirung für das was physiologisch wichtig ist, ist es hinreichend und unbedenklich. Ja es eröffnet sich sogar die Hoffnung auf diesem Wege, durch Heranziehung des Einflusses wohlbekannter, experimentell beherrschbarer Funktionszustände zu einer rationellen Einteilung der Lymphzellen zu gelangen.

Die Lymphzellen, welche in der Darmschleimhaut vorkommen sind folgende: 1) Zellen mit stark tingirbarem Kern und geringem Protoplasmaleibe, und solche mit grossem Protoplasmaleibe (grosse

und kleine Lymphocyten); 2) Zellen mit grossem, blassem Kern, mit mehr oder weniger dichtem Chromatinnetz und einem Protoplasmaleib, welcher eine sehr verschieden grosse Ausdehnung haben kann; das Protoplasma kann verschiedene Einschlüsse enthalten. Je nach der Form des Kernes, beziehentlich der Kerne, kann man wiederum mehrere Unterabteilungen unterscheiden. Besonders häufig tritt bei dieser Art der Lymphzellen des adenoïden Gewebes im Kerne ein bläschenartiges Aussehen des Kernes auf; 3) Zellen, deren Protoplasma mehr oder weniger reichlich Granula enthält.

Diese Zellenart in der Darmschleimhaut ist von *Ellenberger* entdeckt und seither näher von *Heidenhain*, von *Stulz* und von *Asher* und *Erdély* untersucht worden. Die Natur dieser Granula ist noch nicht bekannt. *Heidenhain* und *Ehrlich* selbst halten sie nicht für identisch mit denjenigen, welche in den eosinophilen Zellen des Blutes vorkommen. Alle Autoren scheinen darüber einig zu sein, dass diese Granula acidophil sind, denn sie färben sich am stärksten mit sauern Farbstoffen. Bei Anwendung der Heidenhain'schen Eisenlack-Methode färben sich die Granula intensiv schwarz; ein hinterher einwirkender sauerer Farbstoff verdrängt aber das Hæmatoxylin mehr oder weniger. Basophile und neutrophile Granulationen sind im Zottenstroma und in der Darmschleimhaut noch nicht als ein regelmässiges Vorkommen beschrieben worden.

Die mesenterialen Lymphdrüsen enthalten dieselbe Art von Zellen, welche bei allen anderen Lymphdrüsen vorkommen und oft beschrieben worden sind.

Es könnte die Frage aufgeworfen werden, ob nicht die Lymphzellen im Darm der einzelnen Thiere sich von einander unterscheiden. Jedes tiefere Eindringen in den Aufbau der thierischen Organismen hat uns immer zahlreichere individuelle Unterschiede kennen gelehrt. Bei einer Thierart, nämlich dem Meerschweinchen, sind thatsächlich in der Darmschleimhaut ungewöhnlich grosse Phagocyten von *Heitzmann* und von *Heidenhain* beschrieben worden. Sonst liegt wenig Material zu einer vergleichenden Cytologie nach dieser Richtung vor. Ich habe bei einer Reihe von Thieren Erfahrungen gesammelt; mein Material erstreckt sich auf Wirbellose und auf Vertreter der verschiedenen Wirbelthierklassen; ich habe aber den Eindruck gewonnen, dass im wesentlichen die im Darme vorkommenden Lymphzellen bei den verschiedenen Thieren gleichartig sind. Es steht vielleicht diese Gleichartigkeit — vorausgesetzt, dass sie keine scheinbare, bloss auf

der Mangelhaftigkeit unserer Methoden beruhende ist in Zusammenhang mit der Selbstständigkeit, dem Losgelöstsein der Lymphzellen aus dem übrigen Zellverbande.

Die mikroskopische Untersuchung soll uns nun darüber Auskunft geben, wie sich die Verhältnisse der Lymphzellen im ruhenden und im thätigen Darme gestalten. Über die Mengenverhältnisse haben die grundlegenden Untersuchungen von *Hofmeister* Aufschluss gegeben. Er wies nach, dass das Lymphgewebe im Darm gut gefütterter Katzen ausserordentlich viel reichlicher entwickelt ist als dasjenige von hungernden. Diese Feststellung gilt sowohl für das diffuse adenoide Gewebe wie für die solitären und agminirten Noduli. Die Abbildungen *Hofmeister's* zeigen, dass der Umfang der Noduli und ihre Zahl bei gefütterten Thieren viel grösser als bei Hungerthieren ist; auffallend ist auch die weit grössere Anzahl von Kerntheilungsfiguren in den Noduli gut gefütterter Thiere. *Heidenhain* hat dann in seiner grossen Arbeit zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut gleichfalls constatirt, dass in der Schleimhaut des Darmes gut gefütterter Thiere der Zellenreichtum des adenoiden Gewebes grösser ist als beim Hungerthier. Den Unterschied fand er am grössten in der subglandularen Hinsicht.

Heidenhain fügte diesen Beobachtungen eine Reihe weiterer, sehr wichtiger Befunde hinzu. Nicht allein die Zahl der Zellen ist beim Hungerthiere geringer, sondern auch die Grösse der einzelnen Zellen. Noch bemerkenswerter ist aber, dass beim gefütterten Thiere die grosse relative Anzahl der rothkörnigen oder acidophilen Zellen der Darmschleimhaut ein besonderes Gepräge verleiht. *Heidenhain* hat die Bedingungen, von denen das Auftreten der rothkörnigen Zellen abhängt, durch eine Reihe von Experimenten näher analysirt. Er fand, dass die Qualität der Nahrung keinen hervorragenden Einfluss auf das Erscheinen der rothkörnigen Zellen hatte. Jede Art von Thätigkeit der Zotten, sowie unverdauliche Ingesta, welche die Darmschleimhaut stark reizen, vermehrten die Zellen mit acidophilen Granula erheblich. Auffallenderweise fand er, dass bei überreicher Fleischdiät ihre Frequenz sank. *Ich* und *Erdély* fanden wie *Hofmeister* und *Heidenhain*, dass die Darmschleimhaut gefütterter Thiere sich durch ihren Zellenreichtum von derjenigen ungefütterter unterscheidet. Als wesentlicher als die Gesamtzahl der überhaupt vorkommenden Zellen erkannten wir einerseits die absolute Häufigkeit der einzelnen Zellarten, andererseits das Verhältniss der einzelnen Zellarten

zur Gesamtzahl. An der Ratte, einer zu den hier benötigten physiologischen, wie mikroskopischen Untersuchungen sehr günstigen Thierart, fanden wir, dass jeder Ernährungsart ein typisches Verhalten des lymphatischen Apparates der Darmschleimhaut in Bezug auf Anzahl der Zellen und in Bezug auf relative Häufigkeit der einzelnen Zellarten entspricht. Durch genaue Zählungen wiesen wir nach, dass für die Zotte der mit Fleisch gefütterten Ratte characteristisch sind die absolute und vor allem die relative Zahl der granulirten Zellen unter den jeweilig in einer Zotte vorhandenen Zellen, ferner die grosse Zahl der kleinen Lymphocyten. Im Darm der mit Fett (Speck) und mit Kartoffeln gefütterten Ratten treten die granulirten Zellen zurück; die hervorstechendsten Merkmale des Fettdarmes sind das zahlreiche Auftreten des grossen Lymphocyten und das ganz entschiedene Zurücktreten der kleinen Lymphocyten. Der Darm der mit Kartoffeln gefütterten Ratte erhält sein characteristisches Gepräge durch die grosse Anzahl kleiner Lymphocyten und von Zellen mit grossem, blassem, bläschenförmigem Kern. Im Gegensatz zu *Hofmeister*, zu *Heidenhain* und zu *Asher* und *Erdély* haben *Goodall, Gulland,* und *Paton* im adenoiden Gewebe gefütterter Hunde die beschriebenen Unterschiede gegenüber dem Hungerdarm nicht finden können. Es scheint dies daran zu liegen, dass ihre Untersuchungen rücksichtlich dieses Punktes nicht hinreichend umfassend waren. Die anderen Forscher geben alle an, dass wegen der grossen individuellen Schwankungen nur das Studium eines grossen Materiales die etwas mühsam zu erlangende Auskunft geben könne. Hingegen stimmen *ich* und *Erdély* mit den letzgenannten Autoren überein, dass in Bezug auf die Häufigkeit mitotischer Figuren der Darm gefütterter und hungernder Thiere keinen merklichen Unterschied aufweist. Im Vergleich zu den zahlreichen Kernteilungsfiguren, die man im Drüsenepithel antrifft, sind überhaupt die Kernteilungen in den Lymphzellen des Darmes relativ selten. Auf Grund meiner Erfahrungen bin ich daher geneigt, mich der Ansicht von *Arnold* und von *Rawitz* anzuschliessen, dass die Karyokinese nicht das durchgängige Entstehungsprincip der lymphatischen Zellen sei, sondern dass auch die amitotische Teilung häufig vorkommt.

Ausser in der eigentlichen Schleimhaut und in den Noduli finden sich die Lymphzellen noch im Epithel. Dies Verhalten ist sehr häufig untersucht und beschrieben worden; sehr schöne Abbildungen hiervon hat *Heidenhain* gegeben. Die Lymphzellen liegen zumeist in den Epithelzellen selbst, seltener zwischen den

Zellen; in gut fixirten Präparaten sieht man innerhalb des Protoplasmas der Epithelzellen die Wege sehr deutlich, welche sich die durchtretende Lymphzelle bahnt. Diese Zellen sind zumeist solche vom Typus der kleinen Lymphocyten; ab und zu sind es auch granulirte, acidophile Zellen. Das Auftreten dieser Sonderzellen im Epithel findet bei jeder Art von Darmthätigkeit statt, insbesondere auch beim Hunger. Es ist von einigen Autoren sogar behauptet worden, dass gerade der Hungerzustand diese Auswanderung begünstige.

Nach meinen Erfahrungen ist die Zahl der intraepithelialen Lymphzellen unabhängig vom functionellen Zustande des Darmes. Besonders erwähnungswert erscheint mir, dass ich öfters gerade im Darm nach Kartoffelfütterung ausserordentlich viele Wanderzellen angetroffen habe und keinesfalls bei der Fettverdauung ein Ueberwiegen der Auswanderung von Lymphzellen aus dem Zottenstroma in das Deckepithel. Eine Stelle an welcher die Lymphzellen vorzugsweise noch auswandern, ist das Epithel, welches die Kuppen der Lymphknötchen deckt. Nach allgemeiner Annahme handelt es sich bei diesem Uebertritt von Lymphzellen in das Deckepithel und durch dieses hindurch in das Darmlumen um ein aktives Wandern. Diese Annahme ist aus vielen Gründen berechtigt. Es könnte auch an ein rein passives Fortschwemmen der Lymphzellen gedacht werden, da, wie bekannt, fortwährend, auch im Hungerzustande, ein Absonderungsprocess in das Darmlumen verläuft. Es hat aber *Höhr*, dem wir die umfassendsten Studien über diese Wanderzellen verdanken, nachgewiesen, dass überall, wo adenoide Substanz unmittelbar unter dem Epithel sich befindet, also auch dort, wo kein eigentlicher Secretionsstrom zu Stande kommt, eine normale Auswanderung der Leukocyten statt hat. Auch die Form der Bahn, welche in gut fixirten Präparaten innerhalb der Epithelzelle sehr deutlich sich markirt, spricht für eine aktive Auswanderung. Die Zellformen, welche ich in *meinen* eigenen Untersuchungen und in denen gemeinschaftlich mit *Erdély* und *Firleiewitsch* im Epithel gesehen habe, sind diejenigen der kleinen Lymphocyten und der granulirten Lymphzellen. Hieraus geht hervor, dass für die Lymphzellen des Darmes derjenigen Zellart, welche morphologisch identisch mit den kleinen Lymphocyten des Blutes ist, die Wanderungsfähigkeit nicht abgesprochen werden kann.

Das Verhalten der Mesenterialdrüsen haben *ich* und *Firleiewitsch* einer näheren Untersuchung unterzogen. Schon die makro-

skopische Beobachtung kann hier sehr auffallende Unterschiede enthüllen, allerdings nur bei gewissen Thierklassen. Am ausgeprägtesten haben wir das bei Meerschweinchen gesehen. Wenn man von zwei Meerschweinchen von gleichem Wurf und gleicher voraufgehender Ernährungsart das eine drei bis vier Tage hungern lässt, das andere aber füttert, so sieht man beim gefütterten Thiere zwei bis drei Mal mehr Mesenterialdrüsen als beim Hungerthiere und die durchschnittliche Grösse der einzelnen Drüsen beträgt etwa das Doppelte als beim Hungerthiere. Es ist sehr bemerkenswert, dass ein derartig erheblicher Unterschied in der kurzen Zeit weniger Tage sich ausbildet. Weniger auffallend, aber immer noch sehr deutlich, sind die Unterschiede bei jungen Katzen. Bei Hunden haben wir nicht mit Sicherheit irgendwelche makroskopische Verschiedenheit nachweisen können. Da aber beim Hund die Mesenteriallymphdrüsen relativ im Vergleich zu den beiden anderen Thierarten sehr zurücktreten, hat der negative Befund seinen Grund wohl darin, dass auch die functionelle Stellung derselben eine andere ist. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt eine Reihe von Aufschlüssen. Was die in den Mesenterialdrüsen vorkommenden Lymphzellen anbetrifft, so verweise ich in Bezug auf Einteilung auf das, was ich früher auseinandergesetzt habe. Ich habe dieselben derart unterschieden, wie in der Darmschleimhaut, was um so berechtigter war als ich mich dadurch der herkömmlichen Einteilungsart für die Lymphdrüsenzellen angeschlossen habe. Die wesentlichste Verschiedenheit zwischen den Mesenteriallymphdrüsen hungernder und gefütterter Thiere besteht darin, dass das Protoplasma von allen eigentlichen Lymphzellen in ersteren geringer ist als in letzteren. Besonders ausgeprägt sieht man dies in den Marksträngen und Lymphbahnen. Am schärfsten tritt der Unterschied hervor beim Vergleich der Lymphbahnen in zwei Lymphdrüsen, von denen die eine einem gefütterten, die andere einem Hungerthiere angehörte. Die Lymphocyten mit grossem Protoplasmaleibe, welche in den Keimzentren nur vereinzelt vorkommen und hauptsächlich in den Marksträngen zu sehen sind, sind bei einem gefütterten Thiere etwa zwei Mal so zahlreich wie bei einem Hungerthiere. Fast noch schärfer tritt der Unterschied hervor beim Vergleich der *relativen* Menge dieser grossen, protoplasmareichen Lymphzellen. Es mag hier nochmals betont werden, dass bei allen quantitativen Untersuchungen an den lymphatischen Elementen die *relativen* Verhältnisse das maassgebende sind, während die absoluten Mengen weniger klare Einblicke gewähren,

weil sie zu sehr von individuellen Momenten abhangen können. Ausser der Menge, beziehentlich der relativen Menge von grossen protoplasmareichen Lymphzellen ist typisch für die Fütterungslymphdrüse die relative Menge von grossen, granulirten Lymphzellen. An den Kernen lassen sich keine Unterschiede wahrnehmen. Die Unveränderlichkeit des Kernes spricht dafür, dass er weniger an den rasch wechselnden functionellen Aufgaben der Lymphdrüsen beteiligt ist, als das Protoplasma. Irgend eine Abhängigkeit von der Beschaffenheit der Nahrung konnten wir nicht nachweisen. Gar kein Unterschied zeigte sich in der Anzahl und in der Ausbildung der Keimzentren sowie in der Menge der dort befindlichen Kernteilungsfiguren. Wir haben bei Hungerthieren eine mindestens ebenso reichliche Entwicklung gesehen wie bei den best gefütterten Thieren. Hingegen zeigen verschiedene Lymphdrüsen eines und desselben Individuums stets, unabhängig vom Ernährungszustande, fast dasselbe Verhalten der Keimzentren. Hierdurch erklärt sich vermutlich der einzige scheinbare Gegensatz zwischen den Befunden *Hofmeister's* und den unsrigen. *Hofmeister* beschreibt und beweist eine sehr grosse Abnahme der Keimzentren und Kernteilungsfiguren im Lymphgewebe der Darmschleimhaut hungernder Thiere. Nun hat er aber Thiere untersucht, welche ausserordentlich lange, z. B. 15 Tage lang gehungert hatten, sodass wohl eine tiefgreifende Umänderung des ganzen Individuums Platz gegriffen hatte. Wir haben unsere Thiere nur wenige Tage hungern lassen. Es ist biologisch wohl verständlich dass derjenige Apparat, welcher die Entstehung der Zellen zu bewerkstelligen hat, weniger leicht durch wechselnde Funktionszustände innerhalb der physiologischen Breite in Mitleidenschaft gezogen wird.

Das Verhalten der Lymphzellen in der Darmschleimhaut ist nicht das einzige, was bei der Erörterung der Rolle der Leukocyten bei der Verdauung zu berücksichtigen ist; es muss auch noch kurz der Mengenverhältnisse der Leukocyten im Blute gedacht werden. Die Verdauungsleukocytose ist eine oft beobachtete und bestätigte Thatsache; die Beurteilung ihrer Bedeutung wird dadurch erschwert, dass die sogenannte Hyperleukocytose bei sehr vielen biologischen Problemen eine Rolle gespielt hat und noch spielt. Wir haben uns hier auf die Verdauungsleukocytose zu beschränken. Nach den Untersuchungen von *Pohl* und von *Noel Paton* und seinen Mitarbeitern soll diese Verdauungsleukocytose ausschliesslich nach Fleisch, Pepton und Leimpeptongenuss

auftreten. Dieselbe lässt sich in allen Gefässgebieten beobachten, wodurch der Nachweis geliefert wird, dass es sich hierbei um eine absolute Vermehrung der Leukocyten im Blute handelt und nicht etwa durch eine scheinbare, vorgetäuscht durch eine ungleichmässige Verteilung in verschiedenen Gefässprovinzen. Fragen, deren Beantwortung verschieden ausgefallen ist, sind die nach den Orten, wo die Vermehrung am ausgeprägtesten sei und nach der Herkunft des Leukocyten. *Pohl* hat in einer sehr gründlichen Untersuchung gezeigt, dass während der Verdauung in einer Mesenterialvene die Leukocytenzahl grösser ist, als in der zugehörigen Mesenterialarterie. Er zog daraus folgerichtig den Schluss, dass die Vermehrung herrühre von einem Uebertritt aus der Darmschleimhaut, der nachweislichen Stätte gesteigerter Traduction von Lymphzellen. In einer jüngsten Untersuchung gelangten *Noel Paton* und *Goodall* zu einem abweichenden Ergebnisse. Sie fanden während des Stadiums der Verdauungsleukocytose keinen Unterschied in der Leukocytenanzahl in Mesenterialarterie und Vene, hingegen einen Unterschied in der Knochenmarksvene gegenüber der zugehörigen Arterie. Sie schliessen hieraus, wie aus dem mikroskopischen Bilde des Blutes während der Verdauungleukocytose, dass dieselbe eine myelogene sei. Die Verdauungsleukocytose wäre demnach gleicher Art wie sie als Reaction gegenüber einer ganzen Reihe von schädlichen, den Organismus treffenden Einflüssen in Erscheinung tritt. Mit der Thatsache zusammengehalten, dass die Verdauungsleukocytose nur nach Fleisch und Peptongenuss sich ereignet, würde dieselbe als eine zwar notwendige, aber das eigentliche Verdauungsgeschäft nur begleitende Nebenerscheinung aufzufassen sein. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die Befunde von *Noel Paton* und *Goodall* den richtigen Sachverhalt darstellen, aber einwandsfrei ist ihre Beweisführung nicht. Die Werte, welche sie für die Zahl der Leukocyten in einer Knochenmarksvene während der Verdauung erhalten, scheinen mir innerhalb der Variationsbreite zu liegen, welche auch ausserhalb der Verdauungszeit vorkommt. Übrigens ist die Thatsache des grössten Leukocytenreichtums in den Knochenmarksvenen schon vor einer Reihe von Jahren von *Neumann* nachgewiesen worden. Es werden weitere Untersuchungen abzuwarten sein, ehe man sich ein definitives Urteil wird bilden können.

Eine zunächst mehr morphologische Frage ist die nach der Herkunft und dem Schicksal der Lymphzellen des Darmes. *Hofmeister*, *Heidenhain*, sowie *ich* und *Erdély* sind der Meinung, dass

sie in der Darmschleimhaut selbst entstehen und zwar sowohl in den Follikeln als auch im diffusen adenoiden Gewebe. Von *Hofmeister* und *Heidenhain* werden hierfür die zahlreichen Mitosen im Darme gut gefütterter Thiere als Beweis beigebracht. Wie schon oben erwähnt wurde, haben *Noel Paton* und seine Mitarbeiter, sowie *ich*, *Erdély* und *Firleiewitsch* einen merklichen Unterschied in der Mitosenzahl im hungernden und im Futterdarme nicht beobachten können. Da aber amitotische Teilung aus guten Gründen angenommen werden darf, sind die letztgenannten Beobachtungen nicht gegen die Annahme einer intestinalen Entstehung der Lymphzellenproduction zu verwerten. Ich habe neuerdings versucht, mit Hilfe einer experimentellen Methode, Aufschluss zu erhalten. Von *Magnus* ist gezeigt worden, dass der Darm in einer Lösung von bestimmtem Salzgehalt *(Ringerlösung)* bei Durchleitung von Sauerstoff stundenlang überlebend bleiben kann. Ich habe nun in den überlebenden Darm hungernder Thiere verschiedene Nährstoffe eingebracht und dieselben einige Zeit unter den genannten Bedingungen dort belassen. Der Vergleich des histologischen Bildes des Hungerdarmes und des mit Nahrung gefüllt gewesenen Darmes scheint mir, soweit meine bisherigen, noch nicht abgeschlossenen Erfahrungen mir ein Urteil gestatten, dafür zu sprechen, dass mehr Leukocyten sich anhäufen, während der Darm in Thätigkeit ist. Hieraus würde ein neuer Beweis dafür erbracht sein, dass die Leukocytenvermehrung in der Darmzotte während der Verdauung *in loco* entsteht, keinesfalls aber die Blutbahn der wesentlichste Entstehungsort ist.

So wenig wir genau unterrichtet sind über die Entstehung der Lymphzellen in der Darmschleimhaut, ebensowenig sind wir über das Vergehen derselben genau orientirt. Der Abfluss auf dem Wege der Blutbahn ist, wie ich oben ausführte, zweifelhaft geworden. Sicher ist, dass die durch die Darmschleimhaut durchtretenden und in das Darmlumen gelangten Lymphzellen dem Untergang verfallen sind. In Betreff der acidophilen Lymphzellen geben die histologischen Bilder einigen Aufschluss. Man sieht in den Tiefen der Schleimhaut sehr häufig in den Lymphspalten die acidophilen Lymphzellen, sieht ferner sehr zahlreich dort die acidophilen Granula frei ohne Zelle und gelegentlich Lymphzellen mit in Austritt begriffenen Granula. Hieraus kann gefolgert werden, dass diese Art Zellen in den tiefen Lagen der Schleimhaut sich umändern und zu Grunde gehen.

Um die etwaige Rolle der Leukocyten bei der Verdauung beur-

teilen zu können, sind jedenfalls die chemischen Eigenschaften derselben in Betracht zu ziehen. Vornehmlich dürfte hierbei der Fermentgehalt der Lymphzellen von Interesse sein. Ganz entsprechend der Eigenschaft der Lymphzellen eine sehr selbstständige Sonderexistenz zu führen, sind sie im Besitz einer sehr grossen Anzahl von Fermenten befunden worden. Man hat in ihnen eine Amylase nachgewiesen *(Rossbach, Arthus, Zabolotny, Deutsch, Lortat, Jacob)*; Fibrinferment, Oxydase *(Portier, Achalme)*, glykolytisches Ferment, Enterokinase *(Delezenne, Stasseno* und *Brillon)*, Kinase für Pankreas und Speichelamylase *(Pozerski)*, proteolytische Fermente *(Ascoli* und *Mareschi, Kutscher* und *Seemann)*, ein Gelatine verflüssigendes Ferment *(Delezenne)*, Lipase in den Mesenterialdrüsen, sowie zahlreiche Cytasen. Aus dieser Aufzählung geht hervor, dass der Fermentgehalt der Leukocyten sie wohl geeignet erscheinen lässt, eine Rolle bei der Verdauung zu spielen. Von grösster Bedeutung scheinen mir hierbei die nachgewiesenen Kinasen zu sein, deren Vorhandensein offenbar in Zusammenhang zu bringen ist mit den Verdauungsfermenten, welche der Activirung bedürfen. Was die übrigen Fermente betrifft, so lässt sich deren Bedeutung für die Verdauung nicht ohne weiteres behaupten; sie könnten bei der Verdauung unbeteiligt sein und entweder nur im Dienste der Stoffwechselprocesse des Eigenlebens der Leukocyten stehen oder auch nur deshalb in den Lymphzellen vorhanden sein, weil sie dort zur Unschädlichmachung aufgestapelt werden. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um den Wert der in den Lymphzellen nachweisbaren Fermente für die Verdauung und Resorption aufzuklären.

Nachdem ich versucht habe, kurz die Thatsachen zu berichten welche über das Verhalten der Lymphzellen während der Verdauung bekannt geworden sind, habe ich zum Schlusse kurz die Vorstellungen zu erörtern, welche über die Rolle der Leukocyten bei der Verdauung gebildet wurden.

Die Beteiligung der Leukocyten an der Fettverdauung ist lange Zeit behauptet worden und hat auch jetzt noch gelegentliche Anhänger. *Schäfer* und *Zawarykin* haben sich hauptsächlich am Ausbau dieser Lehre bethätigt. Aber die Thatsachen, auf welche sich diese Lehre stützt, entbehren, wie neuere Untersuchungen gelehrt haben, der Beweiskraft, und andererseits giebt es direct Thatsachen, welche dagegen sprechen. *Heidenhain* hat gezeigt, dass der Nachweis von Fett in den Leukocyten nicht geliefert worden ist, indem nicht alles, was Osmium färbt — auf diesen Beweis hatte man sich frü-

her verlassen — Fett ist. Weder *Hofmeister*, noch *Heidenhain* sahen, dass gerade die Fettverdauung den Zellreichtum des lymphadenoiden Gewebes der Darmschleimhaut am höchsten werden lässt. *Ich* und *Erdély* beobachteten bei Ratten nach Kartoffelfütterung regelmässig eine viel grössere Zahl emigrirender Lymphzellen als nach Speckfütterung. Es ist übrigens, seitdem *Moore* und *Rockwood*, sowie *Pflüger* die vollständige Spaltung und Lösung der Fette im Darmlumen mit Hilfe des Pankreassaftes und der Galle wahrscheinlich gemacht und *Koehl* die Fettaufnahme und Synthese in den Epitelzellen der Darmschleimhaut histologisch verfolgt haben, kein Bedürfniss vorhanden andere Factoren bei der Fettverdauung und Resorption heranzuziehen.

Eine äusserst fruchtbare und auf einem umfangreichen Thatsachenmateriale aufgebaute Vorstellung hat *Hofmeister* geschaffen. *Hofmeister* lässt das lymphatische Gewebe des Darmes hauptsächlich bei der Resorption beteiligt sein. Eine wichtige Aufgabe erfüllt es durch die Synthese der Peptone. Ich habe oben die Thatsachen morphologischer Art berichtet, welche *Hofmeister* gefunden hat und denen sich im wesentlichen *Heidenhain*, sowie *ich* und *Erdély* angeschlossen haben. Was uns letztgenannte betrifft, so stehen unsere Beobachtungen insofern ganz im Einklang mit *Hofmeister's* Vorstellungen als wir gerade bei der Eiweissverdauung die markantesten Erscheinungen beobachteten. Wenn nun auch alle sichergestellten Thatsachen die Beteiligung des lymphadenoiden Gewebes der Darmschleimhaut bei der Verdauung erweisen, so ist doch damit die specielle Form der *Hofmeister*'schen Theorie nicht als die unzweifelhaft zutreffende anzuerkennen. *Heidenhain* hat dieselbe einer Kritik unterworfen und berechnet, dass der Lymphzellengehalt der Darmschleimhaut nicht genüge, um die grossen Eiweissmengen, welche zur Aufnahme gelangen können, zu verarbeiten. Die *Heidenhain'sche* Kritik hat sehr vielfache Zustimmung gefunden. Dem wäre allerdings entgegenzuhalten, dass *Pohl* bei einem Thiere von 5 Kg. das während einer 6 stündigen Verdauungszeit in Betracht kommende Trockengewicht der weissen Blutkörperchen approximativ zu 15 grm. berechnete. Dies konnte vielleicht den Eiweissbedarf annähernd decken, da ein Thier von 5 Kg. Gewicht in Stickstoffgleichgewicht mit 100 grm. Fleisch = 25 grm. Trockensubstanz = 20 grm. Eiweiss gebracht werden kann. Ferner zeigte *Heidenhain's* Schüler *Shore*, dass Pepton unverändert die Lymphdrüsen passirt. Eine weitere Schwierigkeit ist der Hofmeister'schen Vorstellung dadurch erwachsen, dass die An-

schauungen, welche wir über die Verdauungsvorgänge besitzen, seit der Aufstellung seiner Theorie Wandel erlitten haben. Früher nahm man an, dass ein sehr grosser Teil des eingeführten Eiweisses nur bis zur Stufe der Albumosen und Peptone abgebaut würde. Da nun im Blute sich keine Albumosen und Peptone nachweisen liessen, weder auf chemischem noch auf physiologischem Wege, liess sich eine Rückverwandlung der Peptone annehmen. Seither hat aber *Kutscher* die weitergehende Trypsinverdauung, *Cohnheim* den Abbau der Peptone durch das Erepsin nachgewiesen. In *Hofmeister's* Laboratorium wurde durch *Emden* eine Synthese der Albumosen und Peptone zwar in der Magenschleimhaut nachgewiesen, aber in der Darmschleimhaut vermisst. Wie man sieht, bereiten alle diese Thatsachen der speziellen Vorstellung von Hofmeister Schwierigkeiten. Andererseits mag hervorgehoben werden, dass eine unzweifelhafte Widerlegung auch nicht vorliegt. Wie weit im normalen Darme der Abbau wirklich geht, ist noch unbekannt. Da *Siegfried* und *E. Fischer* und *Abderhalden* gezeigt haben, dass dem fermentativen Abbau Peptone und Polypeptide entstehen, welche hartnäckig weiterer Spaltung widerstehen, ist jedenfalls Material für eine der Peptonsynthese nicht unähnliche Synthese zur Verfügung. Es könnte auch daran gedacht werden, ob nicht auch die tieferen Spaltungsproducte einer Synthese mit Hilfe der Leucocyten *in loco*, nicht bloss an anderen Orten, unterworfen sind. Wie man sieht, ist trotz der Einwände die Vorstellung *Hofmeister's* geeignet, der Forschung interessante Fragestellungen zu eröffnen.

Heidenhain hat darauf verzichtet, eine theoretische Verwertung seiner zahlreichen und bedeutsamen Beobachtungen zu machen.

Auf Grund meiner und meiner Mitarbeiter Untersuchungen habe ich mir eine Vorstellung über die Rolle der Leukocyten bei der Verdauung gebildet, welche den lymphatischen Geweben der Darmschleimhaut die gleiche oder eine ähnliche Function zuweist wie an anderen Orten. Die Bildung der Lymphe und die Entwicklung des lymphadenoiden Gewebes steht in innigster Beziehung zur Arbeit der Organe. Speziell das Lymphgewebe (Lymphdrüse) hat die Aufgabe Stoffwechselproducte, welche bei der Thätigkeit der Organe entstehen, zu verarbeiten. Im Darme würde also der Zellreichtum des lymphadenoiden Gewebes abhängen von der Intensität der Darmarbeit. Die Thatsachen, welche *Hofmeister, Heidenhain* und *ich* mit *Erdély* und *Firleiewitsch* beobachtet

haben, stehen hier mit im Einklang. Zu Gunsten dieser Auffassung scheint mir auch besonders die interessante, von *Heidenhain* nachgewiesene Thatsache ins Gewicht zu fallen, dass intensive Reizung der Darmschleimhaut durch unverdauliche Ingesta dasselbe mikroskopische Bild der Darmschleimhaut hervorruft wie reichliche Fütterung. Diese Vorstellung erklärt auch, warum im Hungerdarm, wenn nicht gerade hochgradige Erschöpfungszustände vorliegen, eine merkliche Ausbildung des lymphatischen Gewebes persistirt. Denn auch im Hungerdarm findet ein nicht zu vernachlässigender stofflicher Umsatz statt, wie die physiologische und histologische Untersuchung lehrt. Ich möchte ferner darauf hinweisen, dass entsprechend der wahrscheinlichsten Voraussetzung, dass Eiweissverdauung die intensivste Darmarbeit darstellt, der Eiweissdarm und der durch intensivste Reize betroffene Darm das gleiche Aussehen des lymphatischen Gewebes darbieten. Ich habe oben die Fälle beschrieben, wo gewisse Lymphzellen mit blassem, bläschenförmigem Kern besonders hervortreten. Diese Kernform ist nun nach Ansicht von *Arnold* und anderen ein Kennzeichen ruhender Zellen. Es ist bemerkenswert, dass die erwähnten Fälle des Auftretens Gelegenheiten weniger intensiver Darmarbeit sind als Eiweissverdauung. Ob mit der von mir entwickelten Vorstellung die Rolle der Lymphzellen bei der Verdauung erschöpfend dargestellt ist, muss ich als eine offene Frage lassen. Um sich vor Einseitigkeiten zu hüten wird daran zu denken sein, dass das lymphatische Gewebe des Darmes ausser der allgemeinen, oben skizzirten Function des Lymphsystems noch solche der speziellen Function angepasste zu eigen haben dürfte.

Eine sehr interessante Theorie über die Function der Lymphzellen hat *Bombarda* aufgestellt, wie er selbst angiebt, eine Arbeitshypothese, welche künftiger Untersuchung als Wegleitung dienen soll. Er lässt die fixen und die wandernden Lymphzellen im ganzen Organismus an dem Transport und der Verarbeitung der Nahrung beteiligt sein, wobei natürlich die Lymphzellen der Darmschleimhaut einen hervorragenden Anteil nehmen.

Welcher Theorie man auch huldigen mag, die Thatsachen welche ich in Kürze zu berichten versucht habe, dürften dafür Zeugniss ablegen, dass die Lymphzellen bei der Verdauung eine grosse Rolle spielen. Der Hauptanteil fällt, meiner Meinung nach, hierbei den Lymphzellen der Darmschleimhaut zu. Alles, was wesentlich für die Entstehung und die Arbeitsleistung der Lymph-

zellen ist, hat dort seine Stätte. Den Lymphzellen der Blutbahn kommt bei der Verdauung nur eine verhältnissmässig nebensächliche Bedeutung zu. Es bedarf noch der künftigen Forschung um weitere Aufklärung darüber zu bringen, in welchem Umfang die Lymphzellen an der Verdauung und Resorption selbst und in welchem Umfang sie nur in Folge der Verdauungs- und Resorptionsprocesse in den specifischen Epithelzellen als wichtige Hülfskräfte in Aktion treten.

THÈME 3 A — LES CONNAISSANCES ACTUELLES DES PROCESSUS PHYSIOLOGIQUES DANS LE SYSTÈME NERVEUX

(Unsere heutigen Kenntnisse von den Vorgängen im Nervensystem)

Par M. le Prof. MAX VERWORN (Göttingen)

Die Vertiefung der physiologischen Forschung in cellularer Richtung hat wie auf vielen anderen Gebieten, so auch auf dem Gebiete des Nervensystems unsere Wissenschaft seit einigen Jahren vor eine Reihe von neuen Aufgaben gestellt, an deren Bearbeitung man noch vor einem Dezennium kaum zu denken wagte. Stand in der verflossenen Periode besonders die Ermittelung der *Lokalisation spezifischer Funktionen in den einzelnen Teilen des Nervensystems* im Vordergrunde des wissenschaftlichen Interesses, so tritt heute dazu die weitere Frage nach den *Vorgängen, die sich in den Elementen des Nervensystems abspielen.*

In dieser grossen Frage hat zwar ein einzelnes Problem schon seit langer Zeit ein besonderes Interesse und eingehende Bearbeitung gefunden, leider ohne ein dem enormen Aufwande an Mühe und Geist entsprechendes Ergebnis, das ist das Problem der Erregungsleitung in der Nervenfaser. Für die Formulierung und Bearbeitung anderer Teilprobleme der grossen Frage nach den Vorgängen im Nervensystem musste aber erst die anatomisch-histologische Forschung die Grundlage schaffen. Das ist in den beiden letzten Dezennien dank den epochemachenden histologischen Arbeiten von *Golgi, Ramón y Cajal, Kölliker, Retzius, His, Apáthy, Bethe* und vielen anderen bis zu einem gewissen Grade geschehen. Das scheinbar unentwirrbare Filzwerk von Zellen und Fasern, das die zentralen Teile des Nervensystems bildet, hat begonnen sich uns in ein zwar sehr kompliziertes, aber doch streng und bis in die feinsten Verhältnisse hinein geordnetes System von Elementarbestandteilen aufzulösen, aus dem wir wenig-

stens einzelne wichtige Gruppen und Zusammenhänge bereits mit Klarheit herausgeschält haben. Allerdings sind auch heute noch immer manche und sogar fundamentale histologische Fragen Objekt lebhafter Kontroverse, indessen ist doch für die physiologische Forschung der Boden soweit vorbereitet, dass jetzt immer dringender die Anforderung an uns herantritt, einen Schritt weiter zu gehen und die Frage zu beantworten: *Was geschieht in den Elementen des Nervensystems beim Ablauf bestimmter subjektiver oder objektiver Erscheinungen ?*

Diese Frage hat für die verschiedenartigsten Wissenschaftsgebiete die allergrösste Bedeutung. Der *Physiologe* stösst überall immer wieder in unserm Körper auf die Abhängigkeit der Lebenserscheinungen vom Nervensystem. Das Nervensystem ist das dominierende System unseres Organismus. Dem *Psychologen* sind ohne die Kenntnis der Vorgänge im Nervensystem die Hände gebunden, denn ein höchst wichtiger Teil der Bedingungen für das Zustandekommen der Empfindungen und Vorstellungen, Gedanken und Gefühle liegt in diesen Vorgängen. Der *Kliniker*, vor allem der *Psychiater* und der *Neurologe*, geht völlig im Dunklen und ist hilflos der Führung rein äusserlicher Momente überliefert, wenn er nicht weiss, was im Nervensystem passiert. Man hat also allgemein das grösste Bedürfnis, so tief wie irgend möglich in die Vorgänge einzudringen, deren Schauplatz die Elemente des Nervensystems bilden.

Vor 8 Jahren habe ich schon einmal versucht, in kurzer programmatischer Weise Schemata von den Prozessen in den nervösen Elementen zu entwickeln ([1]). Selbstverständlich haften diesem ersten Versuche im Einzelnen alle Mängel einer provisorischen Pionierarbeit an. Indessen glaube ich, dass das allgemeine Prinzip, das ich dabei befolgte, unbedingt der Ausgangspunkt sein muss, von dem aus alle Versuche, tiefer in die feineren nervösen Vorgänge einzudringen, ihren Weg nehmen müssen. Ich meine *das Prinzip, die Erforschung der nervösen Prozesse anzuknüpfen an unsere allgemeinen physiologischen Erfahrungen über die Vorgänge in der lebendigen Substanz.* Das Ergebnis einer längeren Reihe von speziellen Arbeiten, die ich seitdem mit meinen Schülern der Erforschung der nervösen Prozesse gewidmet habe, und das Ergebnis der Arbeiten anderer Forscher, die inzwischen auf diesem Gebie-

---

([1]) *Max Verworn* : «Beiträge zur Physiologie des Zentralnervensystems, Teil I. Jena, 1898.

te gearbeitet haben, haben mir den Beweis dafür geliefert. Wenn ich also nun heute der gütigen Aufforderung des Kongress-Komités folgend, mir erlaube, Bericht zu erstatten über den heutigen Stand unserer Kenntnisse von den Vorgängen im Nervensystem, so steht mir glücklicher Weise ein viel umfangreicheres Material zur Verfügung als in dem eben erwähnten ersten Versuche und ich kann unter Zuhilfenahme älterer Erfahrungen auf Grund dieser neueren Arbeiten ein etwas vollkommeneres Uebersichtsbild von diesen Dingen entwerfen. Selbstverständlich enthält auch dieses Bild noch sehr empfindliche Lücken. Wir stehen ja hier noch im Anfang. Auch werden wir ja in der Erforschung der nervösen Vorgänge zunächst überhaupt nur soweit vordringen können, wie unsere allgemein physiologischen Erfahrungen über die Vorgänge in der lebendigen Substanz bis jetzt reichen. Hier ist uns in der spezielleren Analyse des Stoff- und Energiewechselgetriebes der Zelle noch immer eine Grenze gezogen, die nur sehr allmählich Schritt für Schritt weiter hinausgerückt werden kann.

* * *

Ehe ich mich nun zu den Vorgängen selbst wende, die sich im Nervensystem abspielen, scheint es mir unerlässlich, die Frage nach der *Differenzierung der nervösen Elemente* zu berühren. Solange man Nervenfasern und Ganglienzellen kennt, so lange hat man sich auch über die Beziehungen dieser beiden Arten nervöser Elemente zu einander gestritten. Bald hat man diese Beziehungen als die denkbar engsten hingestellt, bald hat man beiden Elementen eine grosse Unabhängigkeit von einander zugeschrieben und damit hat auch die physiologische Würdigung jedes einzelnen sehr geschwankt. Es ist und bleibt das unvergängliche Verdienst *Golgis*, uns zum ersten Male den Verlauf und Zusammenhang der Nervenfasern und Ganglienzellen auf weite Strecken des Nervensystems hin anschaulich vor Augen geführt zu haben. Hauptsächlich mit der *Golgischen Methode*, ist Klarheit gebracht worden in die komplizierten anatomischen Verhältnisse der Bahnen und Stationen des zentralen Nervensystems. Es war aber auch die *Golgische Methode*, wenigstens in der von *Ramón y Cajal* verwendeten Form, die den Hauptanstoss gab zur Aufstellung der «Neuronlehre», jener Lehre, deren Kernpunkt darin liegt, dass der Axencylinder der Nervenfaser nur ein besonders differenzierter Fortsatz der Ganglienzelle sei, und dass das ganze Nervensystem aus Ket-

ten von solchen in bestimmter Ordnung aneinandergereihten cellulären Einheiten oder «Neuronen» bestehe. Die schon vorher bekannten pathologischen Tatsachen der Degeneration, speziell das *Waller*'sche Gesetz der Degeneration eines peripherischen Nervenendes nach Durchtrennung seines Zusammenhanges mit dem Zentrum, und ferner die *His*'schen Beobachtungen über das Auswachsen der Axencylinder aus den Ganglienzellneuroblasten bei der Entwicklung des Zentralnervensystems schienen der Neuronlehre eine so festfundierte Grundlage zu geben, dass ihre Vorstellungsweise eine Zeitlang das gesammte anatomische, physiologische und klinische Denken beherrschte. Es waren keine gesicherten Tatsachen bekannt, die der Neuronlehre in ihrer Grundauffassung Schwierigkeiten bereiten konnten. Dennoch fehlte es bekanntlich nicht an vereinzelten Einwänden. *Apáthy* und im Anschluss an ihn *Bethe* suchten die Neuronlehre zu erschüttern. Wenn auch diese Versuche zunächst nicht genügend Ueberzeugungskraft besassen, um der Neuronlehre ernstliche Schwierigkeiten zu machen [1], so riefen sie doch weitere Nachprüfungen fraglicher Punkte hervor, deren Ergebnis auch andere Forscher veranlasste, der Neuronlehre entgegenzutreten. So erklärte ihr *Nissl* [2] den Krieg und neuerdings ist auch *Oskar Schultze* [3] durch eigene Untersuchungen über die Entwicklung des peripherischen Nervensystems veranlasst worden, den Begriff des Neurons zu bekämpfen.

Die Einwände, welche man gegen die Neuronlehre gemacht hat, sind sehr verschiedener Art und die Vorstellungen, welche man ihr gegenüber gestellt hat, sind sehr heterogener Natur. Vor allen Dingen sind dabei folgende zwei Dinge scharf auseinander zu halten, die zwei von einander völlig unabhängige Probleme enthalten:

1. Das eine ist die Frage: *Bilden Ganglienzelle und Axencylinder eine einzige celluläre Einheit oder entsteht der Axencylinder aus eigenen Zellen?*

2. Das andere ist die Frage: *Spielen sich die spezifisch nervösen Prozesse in den Ganglienzellen ab und dienen die Fasern nur*

---

(1) Vergl. *Hoche*: «Die Neuronenlehre und ihre Gegner», Berlin, Hirschwald, 1899, und *Max Verworn*: «Das Neuron in Anatomie und Physiologie. Jena, Gustav Fischer, 1900.

(2) *Nissl*: «Die Neuronenlehre und ihre Anhänger». Jena, 1903.

(3) *O. Schultze*: Ueber die Entwicklung des peripheren Nervensystems. In Verh. d. anat. Ges. zu Jena, 1904.—*Derselbe*: Weiteres zur Entwicklung der peripheren Nerven. In Verh. d. phys. med. Ges. zu Würzburg. N. F. Bd. XXXVII, 1905. — *Derselbe*: Beiträge zur Histogenese des Nervensystems. I. Ueber die multicelluläre Entstehung der peripheren sensiblen Nervenfaser. In Arch. f. mikr. Anat. Bd. 66, 1905.

der Leitung oder sind die Nervenfasern selbst Sitze aller nervösen Prozesse und haben die Ganglienzellen nur trophische Funktion?

Die erstere Frage ist eine rein histogenetische Frage. Mit ihrer Entscheidung steht und fällt der Begriff des Neurons. Für die Entscheidung dieser Frage verdient die Nachprüfung des Resultats der alten Versuche von *Philippeaux* und *Vulpian* durch *Bethe* (¹) und später durch *van Gehuchten* (²) entschieden Berücksichtigung. Diese Forscher beobachteten nach Durchschneidung der peripherischen Nerven und Verhinderung der Wiederherstellung eines Kontaktes zwischen zentralem und peripherischem Stumpf im letzterem zunächst eine Degeneration, dann aber eine Regeneration der Nervenfasern sogar bis zur Wiederherstellung der Leitungsfähigkeit. Damit harmoniert auch das Ergebnis der Transplantationsversuche, welche *Braus* (³) mit den Extremitäten-Anlagen bei Unkenlarven vornahm und bei denen er fand, dass auch nach Ausschaltung des Einflusses der zentralen Ganglienzellen sich peripherische Nervenfasern allein unter dem Einflusse der *Schwann*'schen Zellen entwickelten. Allerdings stehen diesen Beobachtungen Angaben von *Münzer* (⁴) entgegen, der die Regeneration auf ein Hineinwachsen feinster Fibrillen vom zentralen in den peripherischen Stumpf zurückführt. Auch die Befunde von *Harrison* (⁵), der die Anlagen der *Schwann*'schen Zellen bei Fischlarven entfernte und trotzdem in dem betreffenden Gebiet Nervenfasern ohne Scheide sich entwickeln sah, harmonieren nicht mit *Bethes* Beobachtungen. So bleiben die Erfahrungen über die Degenerations- und Regenerationserscheinungen der isolierten peripherischen Nervenfaser vorläufig unbefriedigend. Dagegen scheinen mir die neuen Untersuchungen von *Oskar Schultze* (⁶) über die Histogenese der peripherischen Nerven bei der Froschlarve in viel höherem Masse geeignet, einen der Grundpfeiler der Neuronlehre zu erschüttern. *Schultze* beschreibt in sehr überzeugender Klarheit gegenüber den früheren *His*'schen

---

(¹) *Bethe*: Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig, 1903.

(²) *v. Gehuchten*: Considérations sur la structure interne des cellules nerveuses et sur les connexions anatomiques des neurones. Nevraxe, vol. 6. 1904.

(³) *Braus*: Experimentelle Beiträge zur Frage nach der Entwicklung peripherer Nerven. In Anat. Anzeiger, Bd. XXVI. 1905.

(⁴) *E. Münzer*: «Gibt es eine autogenetische Regeneration der Nervenfaser»? In Neurol. Zentralblatt, 1902. *Derselbe*: «Zur Frage der autogenen Nervenregeneration. Erwiderung an *A. Bethe*. In Neurolog. Zentralblatt, 1903.

(⁵) *Harrison* «Neue Versuche und Beobachtungen über die Entwicklung der peripheren Nerven der Wirbeltiere. In Sitz.-Ber. d. Niederrheinischen Ges. f. Nat.- und Heilkunde. Bonn, 1904.

(⁶) *Oskar Schultze*: l. c.

Angaben über das Auswachsen der Nervenfaser aus dem Neuroblasten die Entstehung und Entwicklung der peripherischen Nerven aus den *Schwann*'schen Zellen. Ich muss gestehen, dass, wenn sich die Angaben von *Schultze* in vollem Umfange bestätigen sollten, für mich der Zeitpunkt gekommen wäre, wo ich den Begriff des Neurons fallen lassen würde. Die *Waller*'sche Degeneration wäre dann nichts anderes als eine Inaktivitätsatrophie. Indessen vorläufig, ehe ich mich zu einem solchen Schritt entschliesse, scheint es mir zweckmässig, noch weitere histologische Untersuchungen der fraglichen Verhältnisse abzuwarten. Wir können das um so eher, als die Frage, ob der Nerv einen Ausläufer der Ganglienzelle bildet oder ob er eine Kette von eigenen Zellen repräsentiert, vorläufig für den Physiologen ohne jede Bedeutung ist.

Ganz anders steht es mit der *zweiten Frage*, mit der Frage nach der funktionellen Bedeutung von Ganglienzelle und Nervenfaser. Diese rein physiologische Frage ist in Wirklichkeit von der Neuronlehre völlig unabhängig und bleibt unberührt, ob der Begriff des Neurons steht oder fällt. In dieser Frage hat aber *Bethe* ([1]) Anschauungen geäussert, die durch physiologische Tatsachen direkt widerlegt werden. Während man seit langer Zeit immer die Ganglienzellen als den Sitz der spezifisch nervösen Prozesse und die Nervenfaser lediglich als Leitungsbahn angesehen hatte, nimmt *Bethe* die schon vor längerer Zeit einmal von *Nansen* ([2]) geäusserte Ansicht auf, dass die Ganglienzelle nur nutritorische Funktion habe und meinte, dass sich das spezifisch nervöse Geschehen ohne Beteiligung der Ganglienzelle allein im Fibrillennetz des Nervensystems abspiele. *Bethe* stützt sich dabei auf seinen viel zitierten und immer wieder in seiner Beweiskraft bezweifelten Versuch ([3]) an Carcinus mœnas, bei dem er nach Abschälung der birnenförmigen Ganglienzellkörper vom Gehirnganglion noch drei Tage lang mit allmählich erlöschender Stärke Tonus, Reflexe und Erregungssummation in der vom Ganglion versorgten 2ten Antenne beobachtete. Es ist indessen bei diesem Versuche nicht der Beweis gelie-

---

([1]) *Bethe*: Die anatomischen Elemente des Nervensystems und ihre physiologische Bedeutung. In Biolog. Zentralblatt, Bd. XVIII. 1898.

([2]) *Nansen*: The structure and combination of the histological elements of the central nervous system. In Bergens Museums Arsberetning for 1886, Bergen 1887.

([3]) *Edinger*: auf dem IV. intern. Physiolog. Kongress zu Cambridge 1898. — *Lenhossek* in «Kritisches Referat über die Arbeit *A. Bethes* etc.»; in Neurol. Zentralblatt 1899. — *Max Verworn*: «Das Neuron in Anatomie und Physiologie». Jena 1900.

fert, dass in dem stehen gebliebenen Teil des Ganglions wirklich *nur* Fibrillen und keine Reste des Ganglienzellprotoplasmas mehr enthalten waren. [1]

Wenn letzteres der Fall war, dann kann man den Versuch lediglich als eine Illustration der allgemein bekannten physiologischen Tatsache ansehen, dass kernlose Protoplasmateile einer Zelle noch Tagelang am Leben bleiben können, ehe sie allmählich zu Grunde gehen. Aber auch angenommen, es wären wirklich nur Fibrillen in dem stehen gebliebenen Teil des Ganglions enthalten gewesen, dann würde uns der Versuch eine Reihe bekannter nervenphysiologischer Tatsachen bestätigen, ohne die Frage nach der physiologischen Funktion der Ganglienzellen im Geringsten zu berühren. Da wir wissen, dass die Nervenfaser erregbar ist und Erregungen leitet, so würde, falls nur Kontinuität der leitenden Substanz vorhanden ist — und die muss ja selbstverständlich im vorliegenden Falle bestanden haben — die Uebertragung der Erregung von den sensiblen Elementen der Antenne bis zu den motorischen durchaus kein anderer Vorgang sein als die Uebertragung der Erregung von der Reizstelle am Ischiadicus des Froschpräparates auf den Muskel. Dass auch eine tonische Erregung auf diesem Wege unterhalten werden kann, wenn nur die auslösenden Reize nach wie vor bestehen, ist ebenso selbstverständlich, und die Fähigkeit der Erregungssummation kennen wir auch vom Nerven wie von vielen anderen Formen der lebendigen Substanz. Das sind alles ganz bekannte Dinge, aber was sagen sie uns über die physiologische Rolle der Ganglienzelle? Ich meine, es ist ein durch nichts berechtigter Schluss, wenn man auf Grund dieser Beobachtungen den Ganglienzellen lediglich eine nutritorische Funktion zuschreiben will. Was würde man sagen, wenn jemand der nach Durchschneidung eines motorischen Nerven den Muskel noch erregbar findet, aber allmählich atrophisch werden sieht, daraus schliessen wollte, dass das Nervensystem nur eine nutritorische Funktion besässe!

---

[1] Die Bemerkungen, die *Bethe* in seinem Buche: «Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems, pag. 332 und 333 gegen meinen Einwand macht, verstehe ich nicht. Ich glaube bei der früheren Gelegenheit ebenso wie hier völlig klar ausgedrückt zu haben, was ich meine, nämlich dass Reste des Ganglienzellprotoplasmas stehen geblieben seien. Diesen Einwand hat *Bethe* auch in seinem Buch durch eine Definition des Begriffs Ganglienzelle nicht beseitigt. «Die Ganglienzelle als das ganze Neuron aufzufassen» wie *Bethe* mir unterschiebt, ist mir niemals eingefallen. Wenn ich sage, dass in *Bethes* Versuch noch «kernlose Massen von Ganglienzellprotoplasmen» stehen geblieben seien, so glaube ich wird doch jeder darunter das nicht fibrilläre Protoplasma im Gegensatz zu den Nervenfasern verstehen. Und das ist gemeint.

Das wäre etwa dasselbe. Die gleichen Bemerkungen gelten auch von den Versuchen *Langendorffs* (1) und *Steinachs* (2). *Langendorff* und *Steinach* haben die Spinalganglien beim Frosch in verschiedenartiger Weise aus dem Reflexbogen auszuschalten gesucht und gefunden, dass auch ohne die Spinalganglienzellen noch viele Stunden lang Erregungen von den hinteren Wurzeln aus durch das Rückenmark auf die motorischen Nerven übertragen werden können. Aber weder *Langendorff* noch *Steinach* kommen auf die Idee, deswegen den Spinalganglienzellen nur nutritorische Funktion zuzuschreiben, denn über die physiologische Funktion der Spinalganglienzellen sagen diese Versuche gar nichts. Dass eine Erregung auch ohne Ganglienzellen durch die Nervenfaser fortgeleitet werden kann, wenn nur Kontinuität der leitenden Substanz da ist, wissen wir ja. Kontinuität der leitfähigen Substanz muss aber in den Versuchen von *Langendorff* und *Steinach* vorhanden gewesen sein, sonst hätte ja keine Erregungsleitung stattfinden können.

Findet aber die einseitige Auffassung der Ganglienzelle als nutritorisches Zentrum für die Nervenfaser in den angeführten Versuchen keine Stütze, so kennen wir auf der anderen Seit jetzt eine ganze Reihe von wichtigen physiologischen Tatsachen, welche diese Unterschätzung der Ganglienzelle und Ueberschätzung der Nervenfaser in Bezug auf ihre funktionelle Bedeutung unbedingt zurückweisen.

Da sind in erster Linie die Erscheinungen der Ermüdung. Es ist eine lang bekannte Tatsache, die erst vor kurzem ihre Aufklärung gefunden hat, dass die Nervenfaser unter physiologischen Bedingungen überhaupt unermüdbar ist. Demgegenüber ermüdet das Zentrum bei angestrengter Tätigkeit so leicht, dass z. B. durch das Rückenmark bald keine Reflexe mehr zu erzielen sind. Im Zentrum haben wir ausser den Nervenfasern auch Ganglienzellen, die mit ihnen in engster Verbindung stehen. Hätten diese nur nutritorische Funktion, und wäre die Fibrillensubstanz der eigentliche Sitz der Reflexfunktion, so müssten wir erwarten, dass das Zentrum, wo die Fibrillen in unmittelbarer Beziehung zu den Ganglienzellen stehen, eher schwerer ermüdbar wäre als die periphe-

(1) *Langendorff*: Die physiologische Bedeutung der Spinalganglien. In Sitzsber. der naturf Ges. zu Rostock. 1898.

(2) *Steinach*: Ueber die zentripetale Erregungsleitung im Bereiche des Spinalganglions. In Pflügers Archiv. Bd. LXXVIII, 1899.

rische Nervenfaser. Gerade das Umgekehrte ist der Fall. Die Nervenfaser ermüdet überhaupt nicht. Das beweist, meine ich, zur Evidenz, dass im Zentrum die Ganglienzelle als integrierendes Glied in den Reflexbogen eingeschaltet ist. Ja noch mehr: die Ganglienzelle bestimmt geradezu Ablauf und Intensität des Reflexes, denn mit zunehmender Ermüdung nimmt die Höhe der Muskelzuckung, also die Intensität des Erfolges immer mehr ab, bis schliesslich der Reflex ganz erlischt, während die Nervenfaser dabei ihre einzige Aufgabe, die Erregungsleitung, unverändert weiter erfüllt. Diese Tatsachen der zentralen Ermüdung erwecken zugleich Bedenken, ob wir berechtigt sind, überall im Zentralnervensystem eine Kontinuität der Fibrillensubstanz anzunehmen, wie es *Apáthy* und andere behaupten. Ich denke, wir sollten vorsichtig sein, und nicht ohne weitere Grundlagen Beobachtungen, die an einzelnen Stellen des Zentralorgans besonders bei wirbellosen Tieren gemacht sind, verallgemeinern und auf alle speziellen Fälle ausdehnen. Die anatomischen Verhältnisse sind ja bekanntlich in den verschiedenen Gruppen des Tierreiches und auch in den verschiedenen Gebieten des Nervensystems bei dem gleichen Tier so ausserordentlich verschieden, dass uns diese Erfahrung allein schon vor einer voreiligen Uebertragung der Verhältnisse von einem Objekt auf das andere warnen sollte.

Einen schönen Beleg dafür, dass die Prozesse, welche den Ermüdungserscheinungen zu Grunde liegen, tatsächlich in den Ganglienzellen lokalisiert sind, liefern uns, wenn es eines solchen Beleges überhaupt bedarf, die histologischen Veränderungen, die sich bei der Ermüdung in den Ganglienzellen vollziehen und die von einer grossen Zahl von Forschern wie *Hodge*, *Mann*, *Lugaro*, *Pick*, *Guerrini*, *Holmes* und vielen anderen genau studiert worden sind. Bei allen diesen Untersuchungen hat sich ein ganz konstanter Symptomenkomplex an der ermüdeten Ganglienzelle gefunden, vor allen Dingen Veränderungen des Kerns und Schwund der *Nissl*'schen Schollen. An den Nervenfasern dagegen ist nichts zu sehen.

Zeigen uns die Erscheinungen der Ermüdung eine Herabsetzung der nervösen Prozesse durch Beeinflussung ihres Ablaufs in der Ganglienzelle, so gibt es andererseits eine Menge von Faktoren, die durch entgegengesetzte Beeinflussung der Ganglienzelle die Intensität der nervösen Vorgänge steigern. Um nur ein Beispiel anzuführen, nenne ich die Wirkung des Strychnins. Das Strychnin lässt die Nervenfaser vollkommen unberührt. Dagegen

steigert es, wie ich selbst schon wahrscheinlich machte (1), und wie es *Baglioni* (2) bewies, die Erregbarkeit der Ganglienzellen in den Hinterhörnern so ungeheuer, dass dieselben die schwächsten Erregungen, die ihnen zugeleitet werden, Erregungen, die vorher überhaupt nicht wirksam waren, bis zur äussersten Intensität vergrössern und in dieser Form weiter senden, so dass ein entsprechend gewaltiger Reflexerfolg entsteht.

Aber weiter. Die Ganglienzelle dient nicht bloss der Abstufung der ihr übermittelten Erregungen, sondern die verschiedenartigen Ganglienzellen sind auch Sitze ganz spezifischer Prozesse, was wir bei den Nervenfasern bisher nicht mit Sicherheit haben feststellen können (vgl. unten). Diese «spezifische Energie» der Ganglienzellen wird durch nichts deutlicher illustriert als durch ihr ganz spezifisches Verhalten gegen verschiedene Gifte. In dieser Beziehung sind besonders die neueren Arbeiten von *Baglioni* (3) über die Wirkung von Strychnin einerseits und von Benzolderivaten andererseits ausserordentlich lehrreich. *Baglioni* hat gefunden, dass Strychnin nur auf die sensiblen Ganglienzellen der Hinterhörner erregbarkeitssteigernd wirkt, die motorischen Ganglienzellen der Vorderhörner dagegen ganz unbeeinflusst lässt, dass aber umgekehrt die Benzolderivate in bestimmten Dosen die Erregbarkeit der motorischen Vorderhornzellen erhöhen, ohne die Elemente der Hinterhörner zu beeinflussen. Aus diesen verschiedenen Angriffspunkten erklärt sich das ganz verschiedene Vergiftungsbild, das bei Benzolvergiftung in kurzen klonischen, bei Strychninvergiftung in den charakteristischen tetanischen Krämpfen besteht. Uebrigens hat *Baglioni* neuerdings auch bei wirbellosen Tieren ganz dieselben Differenzierungen verschiedener Ganglien hinsichtlich ihrer spezifischen Reaktion auf beide Giftarten in sehr klarer und einwandfreier Weise nachweisen können (4).

Aus allen diesen Erfahrungen, für die sich noch reichlich weitere Beispiele anführen liessen, ergiebt sich der unabweisbare Schluss, dass die Ganglienzellen nicht nur bestimmend auf den Ablauf der Erregungen im Nervensystem einwirken, sondern auch

---

(1) *Max Verworn*: Zur Kenntnis der physiologischen Wirkung des Strychnins. In Archiv f. Physiol. 1900.

(2) *Baglioni*: Physiologische Differenzierung verschiedener Mechanismen des Rückenmarks. In Arch. f. Physiol. 1900. Suppl.

(3) *Baglioni*, l. c. Ferner: «Physiologische Eigenschaften der sensiblen und motorischen Rückenmarkselemente». In Zeitschr. f. allgem. Physiologie, Bd. IV. 1904.

(4) *Baglioni*: Ebenda, Bd. V. 1905.

Sitze spezifischer nervöser Prozesse sind. Wir haben uns demnach das Nervensystem vorzustellen als ein sehr kompliziertes System von Leitungsbahnen, den Nervenfasern, in dem und an dem sich an bestimmten Punkten Stationen befinden, die Ganglienzellen. In diesen Stationen lösen die ihnen zugeleiteten Erregungen spezifische Prozesse aus, die zugleich den weiteren Ablauf der Erregungen beherrschen, indem sie dieselben abstufen, weiterbefördern oder hemmen.

* * *

Ich will nun zunächst versuchen, ein Bild zu entwerfen von dem, *was wir heute über die Vorgänge in den Ganglienzellen und Nervenfasern wissen.*

Jeder Versuch, den Vorgängen in Ganglienzelle und Nerv tiefer nachzugehen, wird, wie bereits gesagt, anknüpfen müssen an die allgemein-physiologischen Vorstellungen, die wir über das Geschehen in der lebendigen Zelle überhaupt gewonnen haben. Es ist ja gerade eine so ungemein wertvolle Seite der allgemeinen Physiologie, dass sie uns in den Stand setzt, bei jedem speziellen Objekt immer gleich auf Grund der allgemeinen Tatsachen der Lebensvorgänge wie nach einem Schema die erste Orientierung zu gewinnen und so mit unserer speziellen Forscherarbeit systematisch in einer bestimmten Richtung einzusetzen. Wir wissen, dass jede lebendige Zelle einen Ruhestoffwechsel hat, bei dem der Biotonus, d. h. der Stoffwechselquotient Dissimilation: Assimilation, soweit es sich nicht um Entwicklung- oder Krankheitsvorgänge handelt, für begrenzte Zeit=1 angenommen werden kann. Wir wissen ferner, dass die verschiedenartigen Reize dieses Stoffwechselgleichgewicht stören können, sei es, dass sie einzelne Glieder der Stoffwechselkette steigern oder herabsetzen. Die Reize innerhalb der physiologischen Grenzen des gesunden Organismus machen nur Erregung oder Lähmung der spezifischen Prozesse des Ruhestoffwechsels. Wir wissen aber schliesslich auch dass jede Gleichgewichtsstörung des Biotonus, wenn sie die Grenzen der physiologischen Breite nicht überschritten hat, nach dem Aufhören des Reizes durch die Selbststeuerung des Stoffwechsels nach den Gesetzen chemischer Gleichgewichtszustände wieder ausgeglichen wird. Diese allgemein-physiologischen Tatsachen werden uns auch als Leitfaden bei der Ermittelung der Vorgänge im Nervensystem dienen. Dabei möchte ich Ganglienzelle und

Nerv gesondert behandeln, denn in physiologischer Beziehung zeigen beide bekanntlich manche ganz spezifische Verhältnisse. Das ist eine Tatsache, mag man den Nerven histologisch vom Boden der Neurontheorie aus als einen speziell differenzierten Fortsatz der Ganglienzelle ansehen, oder mag man ihn als eine Kette selbstständiger Zellen betrachten.

Ueber den *Ruhestoffwechsel der Ganglienzelle* wissen wir leider bisher noch ausserordentlich wenig. Die zahllosen Untersuchungen der physiologischen Chemiker über die Zusammensetzung der zentralen Nervenmassen, über ihre «Educte», besser Extracte, von denen z. B. das Buch von *Thudichum* ([1]) einen Begriff gibt, haben uns gar nichts gelehrt über die Stoffwechselvorgänge in den Zentren. Die Ergebnisse dieser zahllosen Untersuchungen sind überhaupt von sehr zweifelhaftem Werte, da in den allermeisten Fällen nicht zu entscheiden ist, wie weit es sich dabei um wirkliche Bestandtheile der lebendigen Substanz, wie weit um Absterbe- und Laboratoriumsprodukte handelt. Vorsichtige Forscher unter den chemischen Physiologen wie *Halliburton* haben denn auch die Ergebnisse derartiger Untersuchungen für die Beurteilung der Stoffwechselvorgänge in den Zentren nicht weiter verwertet.

Eine wichtige Tatsache lässt sich indessen leicht feststellen, das ist der Verbrauch von Sauerstoff seitens der Ganglienzellen. Durchspülungsversuche am Froschrückenmark mit sauerstofffreier Kochsalzlösung zeigen, dass die Erregbarkeit der Zentren sehr bald erlischt. Dagegen kann die Erregbarkeit wieder hergestellt werden durch erneute Zufuhr von Sauerstoff. Ueber den Verbrauch anderer Stoffe, die den Zentren durch Blut und Lymphe zugeführt werden, sind keine experimentell ermittelten Tatsachen bekannt. Selbstverständlich müssen wir aus anderen Erfahrungen schliessen, dass die Ganglienzelle auch organische Nahrungsstoffe, zum mindesten Eiweisskörper für ihren Stoffwechsel braucht. Ebenso werden wir mit grösster Wahrscheinlichkeit annehmen können, dass die Ganglienzelle CO_2 produziert, obwohl auch dieser Umstand nicht experimentell bestätigt ist. Desgleichen ist die Production von Milchsäure zwar sehr wahrscheinlich, aber nicht experimentell gesichert. Dagegen ist ein komplizierteres Produkt des Stoffwechsels der Zentren im Cholin nachgewiesen worden. *Mott* und

([1]) *Thudichum*: «Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere». Tübingen 1901.

Halliburton ([1]) haben zuerst in der Cerebrospinalflüssigkeit von Geisteskranken, *Gumprecht* ([2]) darauf in der normalen Cerebrospinalflüssigkeit, Cholin in bemerkenswerten Mengen gefunden. Es ist zweifellos, dass das Cholin, das in Verbindung einer Glycerinphosphorsäure deren Wasserstoffatome durch Fettsäureradikale substituiert sind, die Lecithine zusammensetzt, aus dem Zerfall dieser reichlich in den Ganglienzellen enthaltenen Stoffe herrührt. Von den Eiweisskörpern der Ganglienzellen scheint das *Halliburton*'sche Neuroglobulin ([3]) enger mit dem Lebensvorgang verknüpft zu sein.

Einen etwas tieferen Einblick aber in das Getriebe der Stoffwechselvorgänge in der Ganglienzelle, vor allem in die Verhältnisse des Sauerstoffwechsels, gestatten uns *die Erscheinungen der Erschöpfung und der Ermüdung,* wie sie sich entwickeln bei angestrengter Tätigkeit der Ganglienzelle unter dem Einfluss dissimilatorisch *erregender Nervenimpulse.* Ich habe, um diese Erscheinungen zu studieren, beim Frosch einen künstlichen Kreislauf von sauerstofffreier Salzlösung hergestellt und das Tier dann mit Strychnin vergiftet ([4]). Unter dem Einfluss des Strychnins leisten die Zentra schon auf die schwächsten peripherischen Reize hin maximale Arbeit und die sauerstofffreie Flüssigkeit gestattet ihnen keinen Ersatz des verbrauchten Materials. Unterbrach ich nun die künstliche Zirkulation, so dass die Lösung in den Gefässen stagnierte, während die Zentra angestrengt arbeiteten, so wurden die tetanischen Krämpfe allmählich immer schwächer und kürzer und von immer länger werdenden Pausen völliger Unerregbarkeit unterbrochen, bis schliesslich auch durch die stärksten peripherischen Reize keine Zuckung mehr hervorgerufen werden konnte. Bei wiederherstellung des künstlichen Kreislaufs kehrte die Erregbarkeit der Zentra nach wenigen Minuten wieder, ohne dass ihnen Ersatzmaterial zugeführt worden wäre, aber die Zentra vermochten keine längeren Tetani mehr zu vermitteln und verloren trotz andauernder Zirkulation ihre Erregbarkeit unter immer länger wer

---

([1]) *Mott* und *Halliburton*: «The physiological action of choline and neurine». In Philosophical transactions, Vol. 191, 1899.

([2]) *Gumprecht*: «Cholin in der normalen und pathologischen Spinalflüssigkeit und die physiologische Funktion derselben». In Verh. des XVIII. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden. 1900.

([3]) *Halliburton*: The coagulation-temperature of cell-globulin and its bearing on hyperpyrexia. In the Archives of Neurology, Vol. II — ferner: «The chemical side of nervous activity». Croonian Lectures, London.

([4]) *Max Verworn,* Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Zentra des Rückenmarkes. In Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiolog. Abteilung, Suppl. 1900. — Derselbe: Ermüdung und Erholung. In Berl. klinische Wochenschrift. 1901.

denden Pausen bald wieder. Wurde nunmehr statt der sauerstofffreien sauerstoffgesättigte Salzlösung hindurchgespült, so kehrte nach wenigen Minuten die maximale Erregbarkeit zurück, die Pausen zwischen den tetanischen Krämpfen wurden kürzer und so konnte das Tier stundenlang erregbar gehalten werden. *H. von Baeyer,* der diese Versuche weiterführte, konnte Frösche in einzelnen Fällen bei genügender Sauerstoffversorgung ohne jedes andere Nährmaterial 11—12 Stunden, *Baglioni* ([1]) das isolierte Rückenmark des Frosches sogar bis zu 48 Stunden erregbar erhalten. Aus diesen Versuchen, auf die ich im einzelnen nicht eingehen kann, ergaben sich folgende Schlüsse. Erstens: Bei angestrengter Tätigkeit der Ganglienzellen entwickeln sich zwei Prozesse neben einander: eine Lähmung durch Anhäufung von Stoffwechselprodukten, die ich als *Ermüdung* im engeren Sinne, und eine Lähmung durch Mangel an Ersatzstoffen, die ich als *Erschöpfung* bezeichne. Zweitens: Die Ganglienzelle enthält Reservedépôts von Sauerstoff und von organischem Material. Die ersteren werden bedeutend früher erschöpft als die letzteren. Jede Erschöpfung der Zentra durch angestrengte Arbeit ist daher in erster Linie eine Erstickung. Ein Verhungern, d.h. eine Erschöpfung des Kohlenstoff- oder weiterhin gar des Stickstoff-Ersatzmaterials ist physiologisch nur unter künstlichen Bedingungen zu erzielen, wenn man durch lange Durchspülung mit einer sauerstoffreichen Salzlösung allmählich den ganzen Kohlenstoff-Vorrat aus der Ganglienzelle herausoxydiert. Ueber den Füllungszustand der Sauerstoffdépôts haben die Untersuchungen von *H. von Baeyer* ([2]) und *Winterstein* ([3]) noch wichtigen Aufschluss gegeben. Die Sauerstoffdépôts vermögen bei niedriger Temperatur grössere Mengen von Sauerstoff aufzuspeichern als bei höherer, weil mit der Temperatur die Intensität der Oxydationsvorgänge d.h. der Sauerstoffverbrauch zunimmt, während die Zufuhr von aussen damit nicht gleichen Schritt halten kann. Bei einer Temperatur von 33—35 Grad C. tritt daher beim Frosch, wie *Winterstein* gezeigt hat, bereits Lähmung durch Sauerstoffmangel, d.h. Erstickung ein, die nur durch erneute

---

(1) *Baglioni*: «La Fisiologia del midollo spinale isolato. In Ztschr. f. all. Physiol. Bd. IV. 1904.

(2) *H. von Baeyer*: Zur Kenntnis des Stoffwechsels in den nervösen Zentren. In Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. I. 1902.

(3) *H. Winterstein,* Ueber die Wirkung der Wärme auf den Biotonus der Nervenzentren. In Zeitschr f. allg. Physiol. Bd. I. 1902. — Derselbe, Wärmelähmung und Narkose. Ebenda. Bd. V. 1905.

Sauerstoffzufuhr bei niedriger Temperatur wieder gehoben werden kann. Die Sauerstoffdépôts sind, nach Analogie bei anderen Zellformen zu urteilen (¹), diffus im Protoplasma verteilt und enthalten den Sauerstoff jedenfalls in chemischer Bindung. Als Dépôts von organischem Ersatzmaterial sind die *Nissl*'schen Schollen anzusehen, denn *Holmes* (²) hat durch histologische Untersuchung von Froschrückenmarken, die unter andauernder Arbeit bis zum Eintritt der Unerregbarkeit mit sauerstoffgesättigter Salzlösung durchspült waren, gezeigt, dass die *Nissl*'schen Schollen vollkommen verschwinden, wie das auch im unversehrten Körper bei starker Erschöpfung durch Arbeit der Fall ist. Drittens: das von *Broca* und *Richet* (³) entdeckte Refraktärstadium der Ganglienzellen, welches nach einer dissimilatorischen Entladung eintritt, hängt in seiner Dauer vom Sauerstoffersatz, also von dem Füllungszustande der Sauerstoffdépôts ab (⁴). Mit fortschreitender Erschöpfung des Sauerstoffvorrates der Ganglienzelle dauert es nach jeder Impulsentladung immer länger, bis durch Uebertritt der genügenden Anzahl von Sauerstoffmolekülen zu den Stellen des Verbrauchs die Erregbarkeit für eine neue Entladung wieder hergestellt ist. Beim Froschrückenmark kann das Refraktärstadium von etwa 1/12 Secunde durch Sauerstoffmangel bis über eine Minute verlängert werden. In dem auf der Dauer des Sauerstoffersatzes beruhenden Refraktärstadium haben wir, wie ich l.c. nachwies, eine der wichtigsten Bedingungen für die *rhythmische Tätigkeit,* die wir bei manchen Zentren beobachten und vor allem den Schlüssel für den Vorgang der tonischen Erregung, der immer einen intermittierenden Erregungsprozess darstellt. Viertens: Nach jeder Entladung, die ein dissimilatorisch erregender Reizimpuls in der Ganglienzelle hervorgerufen hat, ebenso wie nach Lähmung durch andauernde Arbeit stellt sich im normalen Organismus durch innere Selbststeuerung des Stoffwechsels der ursprüngliche Erregbarkeitszustand von selbst wieder her, indem einerseits die lähmenden Stoffwechselprodukte (Ermüdungsstoffe), die im einzelnen noch nicht näher analysiert sind, unter denen aber jedenfalls die

---

(¹) *Max Verworn,* Die Lokalisation der Atmung in der Zelle. In Festschrift zum 70. Geburtstage von *Ernst Häckel.* Jena 1904.

(²) *Gordon Holmes,* On morphological changes in exhausted ganglion cells. In Ztschr. f. allg. Physiol. Bd. II. 1903.

(³) *Broca* und *Richet*: Période réfractaire dans les centres nerveux. In Compt. rend. de l'Académie, 1897. — Ferner *Richet:* La vibration nerveuse. In Revue scientifique, Déc. 1899.

(⁴) *Max Verworn*: Die Biogenhypothese. Eine kritisch-experimentelle Studie über die Vorgänge in der lebendigen Substanz. Jena, 1903.

Kohlensäure eine Rolle spielt, herausgespült, andererseits die funktionell tätigen Elemente der Zelle durch Ersatz von Sauerstoff und dem nötigen Oxydationsmaterial etc. wieder zu neuen Entladungen fähig gemacht werden.

Den erregenden Wirkungen stehen die *lähmenden Wirkungen der Reize* gegenüber. Auch solche kennen wir an der Ganglienzelle in grossem Umfange. Während aber den erregenden Reizwirkungen, soweit wir bis jetzt sehen können, im Wesentlichen das einheitliche Prinzip der dissimilatorischen Entladung zu Grunde liegt (¹), sind die lähmenden Reizwirkungen sehr verschieden und bisher nur zum kleinen Teile analysiert. Die Lähmung kann durch Störung ganz verschiedener Glieder des Stoffwechselgetriebes zu Stande kommen. Zwei Typen haben wir bereits in den Erscheinungen der Ermüdung und der Erschöpfung angetroffen. Dem Typus der Ermüdung folgen, wie es scheint, die Lähmungswirkungen, welche die Narkotika ausüben. Ueber den *Mechanismus der Narkose* besitzen wir jetzt wenigstens einige wichtige Erfahrungen. Die Untersuchungen von *Meyer* (²) und *Overton* (³) freilich, welche gefunden haben, dass die narkotische Wirkung eines Narkoticums abhängt von der Grösse seines Teilungskoëffizienten zwischen den Plasmalipoïden und Wasser, zeigen uns nur eine äusserliche Vorbedingung für den Eintritt der Narkose, denn wenn ein Stoff narkotisierende Wirkungen ausüben soll, muss er natürlich zu allererst in die Zelle eindringen können, und eindringen kann er nur, wenn er im Wasser und Protoplasmalipoïden in gewissem Verhältnisse löslich ist. Aber das sagt uns nichts über den Mechanismus der Narkose. Dagegen haben die Untersuchungen von *Winterstein* (⁴) den stringenden Nachweis geführt, dass die Narkotika die Sauerstoffversorgung der Ganglienzelle lähmen. In der Narkose ist selbst die durch völlige Erschöpfung höchst sauerstoffgierig gemachte Ganglienzelle nicht im Stande, Sauerstoff aufzunehmen, auch wenn er ihr reichlich zur Verfügung gestellt wird, und nach neueren Experimenten *Wintersteins* (⁵) scheint es, als ob auch die Ueber-

---

(¹) Ueber die Frage assimilatorisch erregender Reize siehe weiter unten.

(²) *Hans Meyer,* Welche Eigenschaft der Anaesthetica bedingt ihre narkotische Wirkung? In Sitzber. d. Ges. z. Bef. d. ges. Naturw. in Marburg, 1899, und ferner im Archiv f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 42, 1899.

(³) *Overton,* Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie. Jena. 1901.

(⁴) *H. Winterstein*, Zur Kenntnis der Narkose. In Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. I. 1902.

(⁵) *H. Winterstein*, Wärmelähmung und Narkose. In Zeitschr. f. allgem. Physiologie. Bd. IV, 1905.

tragung des Sauerstoffs aus den Dépôts an die Stellen des funktionellen Verbrauchs im Protoplasma während der Narkose erschwert ist. Die Sauerstoff-Dépôts werden also von dem Narkotikum gewissermassen blockiert und die funktionelle Lähmung in der Narkose ist eine Form der Erstickung.

Eine Lähmungsform, die dem Typus der Erschöpfung folgt, ist dagegen *die Wärmelähmung* im ersten Stadium. Bei steigender Temperatur tritt bekanntlich zunächst eine Erregung, dann eine Lähmung der Ganglienzellen ein. Wie *Winterstein* (l. c.) experimentell feststellen konnte, beruht diese Lähmung darauf, dass der Sauerstoffvorrat der Ganglienzelle durch die infolge der hohen Temperatur entstehende funktionelle Erregung verbraucht und nicht in gleichem Masse wieder ersetzt werden kann ([1]). Die Wärmelähmung im ersten Stadium kann daher, wie gesagt, nur durch Erniedrigung der Temperatur und neue Sauerstoffzufuhr beseitigt werden. Also auch die Wärmelähmung im ersten Stadium stellt sich als eine, aber wieder in anderer Weise als die Narkose zustande kommende *Erstickung* der Ganglienzelle heraus. Steigt die Temperatur noch höher, so gerinnen lebenswichtige Eiweisskörper, wie *Halliburton* ([2]) vom Neuroglobulin gezeigt hat. Gleichzeitig verschwinden die *Nissl'* schen Schollen. Damit erfolgt der Tod. Alle diese Erfahrungen sind wichtig für die Beurteilung des Hitzschlages.

Einen ganz anderen Typus der Lähmung wieder zeigt uns die *Kältelähmung* der Ganglienzelle. Mit Erniedrigung der Temperatur sinkt auch die Intensität der funktionellen Stoffwechselprozesse, weil die Dissoziation in der Kälte geringer wird. Darauf beruht die Kältelähmung. Infolgedessen kann auch bei niedriger Temperatur eine Füllung der Sauerstoffdépôts erfolgen, weil der Verbrauch an Sauerstoff stark herabgesetzt ist.

Wiederum einen anderen Typus der Lähmung repräsentiert die *Wasserstarre*. Wie *Morawtiz* ([3]) in nicht veröffentlichten Versuchen gezeigt hat, kann leicht und schnell experimentell eine völlige Lähmung der Ganglienzellen hervorgebracht werden durch eine künstliche Zirkulation mit destilliertem Wasser und wieder aufgehoben werden durch eine Zirkulation mit einer dem Blut isotoni-

---

([1]) Vergl. oben das über den Einfluss der Temperatur auf die Füllung der Sauerstoffdépôts Gesagte.

([2]) Halliburton, The coagulation-temperature of erll-globulin and its bearing on hypérpyrexia. In the Archives of Neurology. Vol. II.

([3]) Vergl. *Max Verworn*, Die Biogenhypothese. Jena 1903.

schen Salzlösung. Hier ebenso wie bei der Wasserstarre des Muskels und anderer lebendiger Objekte kommt die Lähmung vermutlich dadurch zu stande, dass Wassermoleküle sich zwischen die im Stoffwechsel mit einander agierenden Stoffe drängen und so deren Umsetzungen rein mechanisch verzögern, denn wir sehen bei Wasserentziehung durch hyperisotonische Lösungen umgekehrt die Erregbarkeit steigen.

Zweifellos gibt es noch manchen anderen Modus der Lähmung, denn bei dem unbedingten Abhängigkeitsverhältnis, in dem die einzelnen Glieder des Stoffwechselgetriebes von einander stehen, wird man von den verschiedensten Stellen aus durch Anhalten eines einzelnen Teils das ganze Räderwerk zum Stillstand bringen können.

Nur auf eine Gruppe von Erscheinungen muss ich noch kurz hinweisen, die ebenfalls in einer verzögernden Wirkung von Reizen auf den Ablauf des Lebensvorganges bestehen. Das sind die *Hemmungserscheinungen.* Die Hemmungsvorgänge in den Ganglienzellen spielen wohl eine ebenso grosse Rolle in unserem gesammten Nervenleben wie die Erregungsvorgänge, denn fast überall, wo wir Erregungsvorgänge finden im motorischen wie im sensorischen Gebiet, kennen wir auch Hemmungsvorgänge, die mit ihnen interferieren ([1]). Das Prinzip ist immer dasselbe: durch einen nervösen Impuls wird in einer Ganglienzelle eine bestehende Erregung aufgehoben oder der Eintritt einer Erregung verhindert. Aber was geschieht bei den nervösen Hemmungsvorgängen in der gehemmten Ganglienzelle? Diese Frage ist auch heute noch immer sehr dunkel.

Aeusserlich betrachtet, erweisen sich die Hemmungsvorgänge als Antagonismen der dissimilatorischen Erregungsprozesse, aber sehen wir genau zu, so ist für eine dissimilatorische Erregung ein zweifacher Antagonismus denkbar, einerseits eine assimilatorische Erregung, andererseits eine dissimilatorische Lähmung. Welcher von beiden Vorgängen ist in der Hemmung realisiert? Im Hinblick auf die Farbentheorie *Herings*, im Hinblick auf die Anschauungen *Herings* und *Biedermanns* über die polaren Wirkungen des konstanten Stromes am Muskel und auf meine eigenen Beobachtungen der Stromwirkungen an der Amöbe und endlich im Hinblick auf *Gaskells* Feststellung der positiven Schwankung am Herzen nach Vagusreizung war ich früher geneigt, mit diesen Forschern die Hem-

---

([1]) Vergl. *Max Verworn,* Beiträge zur Physiologie des Zentralnervensystems. I. Teil. Die sog. Hypnose der Tiere. Jena. 1898.

mungserscheinungen als einen Ausdruck assimilatorischer Erregung aufzufassen. Es erschien mir ausserdem schwierig, die auf einen einfachen Nervenreiz hin plötzlich eintretende und im Moment des Aufhörens der Reizung ebenso plötzlich wieder verschwindende Hemmung im Zentralorgan als eine Lähmung zu deuten, da mir im Nervensystem sonst keine so plötzlich auf verhältnismässig schwache Reize eintretenden und so momentan wieder verschwindenden Lähmungen bekannt waren (¹). Indessen meine Jahrelang vergeblich fortgesetzten Bemühungen, einen klaren und einwandsfreien Fall zu finden, in dem ein nervöser Impuls *primär* eine assimilatorische Erregung erzeugt, vor allem aber meine Studien über das Refraktärstadium der Ganglienzellen beim Strychninfrosch haben mich mehr und mehr von dieser Auffassung des Hemmungsvorganges abgebracht. Ich muss gestehen, dass mir allmählich die Anschauung immer sympathischer geworden ist, die in den Hemmungserscheinungen den Ausdruck eines dissimilatorischen Lähmungsprozesses erblickt. Der hemmende Reiz macht die Ganglienzelle für die Dauer seiner Einwirkung durch relative Ermüdung oder Erschöpfung refraktär, genau so, wie beim Strychninfrosch eine andauernde, wenn auch ganz schwache Reizung mit einem faradischen Strome, alle Reflexerregbarkeit für ihre Dauer aufhebt. Vermutlich spielt bei den nervösen Hemmungserscheinungen der Erregbarkeitsgrad der Ganglienzellen eine massgebende Rolle. Indessen, das sind bisher alles nur Vermutungen, und wir müssen weitere Untersuchungen abwarten, die den Hemmungsprozess in der Ganglienzelle beleuchten. Wenn indessen die letztgenannte Auffassung richtig ist, dann haben wir in den Hemmungsprozessen nur einen speziellen im Mechanismus des Nervenlebens als besonders wichtig differenzierten Fall des Refraktärstadiums, der sich den übrigen Erscheinungen relativer Unerregbarkeit, wie sie sich bei funktioneller Beanspruchung der Ganglienzelle entwickeln, unmittelbar anschliesst.

Ich glaube mit diesem Ueberblick habe ich alles Wesentliche, was wir heute über die Vorgänge in der Ganglienzelle wissen, erschöpft.

Seit viel längerer Zeit und in viel ausgedehnterem Masse als die Ganglienzelle ist die *Nervenfaser* Gegenstand physiologischer Studien gewesen. Die allgemeine Nervenphysiologie hat seit den

---

(¹) *Max Verworn*, Erregung und Lähmung. Vortrag, gehalten in der 2ten allgem. Sitzung der 68. Vers. Deutscher Naturforscher und Aerzte zu Frankfurt a. M. 1896.

Forschungen *Du Bois-Reymonds* ein grosses selbstständiges Kapitel der Physiologie gebildet. Aber dennoch sind wir bei allen diesen Untersuchungen nicht viel über die Kenntnis der auf der Oberfläche liegenden Eigentümlichkeiten des Nerven hinausgelangt. Vor allem haben uns die unzähligen Arbeiten über die elektrischen Eigenschaften des Nerven, mit denen man glaubte, dem Wesen der Nervenprozesse näher zu kommen, trotz des enormen Aufwandes an Scharfsinn, Zeit und Mühe in diesem Punkte enttäuscht. Die Kenntnis der feineren Vorgänge in der Nervenfaser ist bei dem Studium ihrer elektrischen Erscheinungen auch durch die sinnreichsten Methoden nicht um einen Schritt weiter gekommen. So wichtig die Elektrizitätsproduktion des Nerven in methodischer Hinsicht ist, als Indikator für das Vorhandensein, die Dauer und die Intensität von Vorgängen im Nerven, so wenig sagt sie etwas über die Art dieser Vorgänge aus (1). Und doch ist es höchst wahrscheinlich, dass auch die elektrischen Ströme im Nerven bei dem charakteristischen Geschehen in seiner lebendigen Substanz eine Rolle spielen, nur wissen wir noch nicht wie.

Die wenigen Erfahrungen, die wir über die Vorgänge in der Nervenfaser besitzen, datieren erst aus den letzten Jahren.

Ueber den *Ruhestoffwechsel des Nerven* liegen zwar schon aus älterer Zeit zwei Arbeiten von *Ranke* (2) und von *Ewald* (3) vor, die den Gaswechsel des Nerven untersuchten, indessen sind die Ergebnisse dieser Arbeiten, die sich im übrigen nicht bestätigt haben, heute wertlos infolge der Fehler ihrer Methodik. Ferner hat *Waller* (4), indem er die Elektrizitätsproduktion des Nerven als Indikator benutzte, aus dem analogen Verhalten des Nerven beim Beginne der Reizung und beim Beginne der Kohlensäurevergiftung, das beidemale eine Intensitätszunahme der Aktionsströme bemerken lässt, den Schluss gezogen, dass die Tätigkeit des Nerven mit Kohlensäureproduktion verbunden ist. Ich muss sagen, dass, so wahrscheinlich es auch ist, dass der lebende Nerv Kohlensäure in geringer Menge produziert, die Schlussfolgerung *Wallers* doch etwas gewagt erscheint. Dagegen hat *H. von*

---

(1) *Hering*, Zur Theorie der Nerventätigkeit. pag. 4. Leipzig 1899.

(2) *J. Ranke*, Die Lebensbedingungen des Nerven. Leipzig, 1868.

(3) *Ewald*, Ueber die Abhängigkeit des tätigen Nerven vom Sauerstoff. In Pflügers Archiv, Bd. 2, 1869.

(4) Waller, The action of anæsthetics upon isolated nerve. In Journ. of Physiol. Vol. XVIII, 1895.

Baeyer (1), der auf meinen Wunsch die Frage des Sauerstoffbedarfs der Nervenfaser mit neuen und einwandsfreien Methoden in Angriff nahm, zum ersten Male den direkten Beweis geliefert, dass der lebendige Nerv Sauerstoff braucht zur Unterhaltung seiner Erregbarkeit und Leitfähigkeit. *H. v. Baeyer* konnte feststellen, dass der markhaltige Nerv in absolut reinem Stickstoff nach einigen Stunden seine Erregbarkeit und Leitfähigkeit verliert und dieselbe nach Zuleitung von Sauerstoff sofort wieder gewinnt. *Fr. Fröhlich* (2), der die Untersuchungen *von Baeyers* fortsetzte, konnte die Erfahrungen über das Schicksal des Sauerstoffs im Nerven noch beträchtlich erweitern. Es stellte sich heraus, dass der Nerv ebenso wie die Ganglienzelle einen Reservevorrat von Sauerstoff enthält, der in seinem Umfange abhängig ist von der Temperatur, unter der die Tiere leben. Bei Tieren, die unter niedriger Temperatur gehalten werden, ist er bedeutend grösser als bei Tieren, die unter höherer Temperatur leben, so dass die Nerven der ersteren viel längere Zeit zu ihrer Erstickung brauchen als die der letzteren, wenn auch die Temperatur während des Versuchs in beiden Fällen die gleiche ist. Ferner hat sich gezeigt, dass der Nerv ganz ungeheuer sauerstoffgierig ist, wenn sein Sauerstoffvorrat in reinem Stickstoff erschöpft wurde. Es genügt, einem erstickten Nerven eine Minute lang Sauerstoff zuzuführen, um ihn wieder für mehr als eine Stunde erregbar und leitfähig zu machen. Wie mit zunehmender Erstickung des Nerven in reinem Stickstoff die Erregbarkeit allmählich immer mehr sinkt, so steigt mit Aufnahme von neuem Sauerstoff die Erregbarkeit bis zu ihrer normalen Höhe wieder an. Aller über diesen Punkt hinaus aufgenommene Sauerstoff wird als Reservevorrat aufgespeichert. So steht die Erregbarkeit wie bei der Ganglienzelle im engsten Abhängigkeitsverhältnis von dem vorhandenen Sauerstoff. Das sind bisher die einzigen einwandsfreien Tatsachen vom Ruhestoffwechsel des Nerven.

Mit dem Nachweis des Sauerstoffwechsels ist auch die Erforschung der *Reizwirkungen am Nerven* in ein neues Stadium getreten. Dass der Nerv selbst durch verschiedenartige Reize *erregbar* ist, war eine alte Erfahrungstatsache, aber bis in die letzten Jahre hatte man sich vergeblich bemüht, durch erregende Reize *Ermü-*

---

(1) H. v. Baeyer, Das Sauerstoffbedürfnis des Nerven. In Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. II. 1903.

(2) *Friedrich W. Fröhlich,* Das Sauerstoffbedürfnis des Nerven. In Zeitschr. f. allgem. Physiologie. Bd. III. 1903.

dungserscheinungen am Nerven hervorzurufen und so galt der Nerv bis in die letzte Zeit als unermüdbar. Ja, es gab viele Physiologen, welche aus diesem Grunde glaubten, dass die Erregung und Erregungsleitung des Nerven überhaupt nicht direkt mit einem Stoffwechsel seiner lebendigen Substanz verknüpft sei. Nach den Erfahrungen, die ich über die Arbeitslähmung ([1]) der Ganglienzellen und die Rolle des Sauerstoffmangels dabei gemacht hatte, war es mir klar, dass wenn man überhaupt eine Arbeitslähmung beim Nerven erhalten will, man vor allen Dingen auf den Sauerstoff sein Augenmerk richten müsse. Das gab den Anlass zu neuer Untersuchungen *H. v. Baeyers* über das Sauerstoffbedürfnis des Nerven. Nachdem diese Vorfrage im positiven Sinne beantwortet war, musste die Frage geprüft werden, ob der Nerv bei relativem Sauerstoffmangel durch erregende Reize arbeitslahm gemacht werden kann. Diese Untersuchungen begann bereits *H. v. Bayer*. Sie wurden dann fortgeführt von *Fröhlich*, der sich ebenso wie *von Baeyer* mit dem Sauerstoffwechsel des Nerven durch seine früheren Untersuchungen vertraut gemacht hatte. Inzwischen war es *Garten* ([2]) gelungen, ein Objekt zu finden, das sehr leicht ermüdete, das war der marklose Olfactorius des Hechtes. Hier beobachtete *Garten* bei rhythmischer Reizung mit Induktionsschlägen immer in kurzer Zeit eine Abnahme der Aktionsströme, und nach einer Pause der Reizung wieder einen Anstieg derselben. Das waren offenbar Erscheinungen der Arbeitslähmung und so mussten sich am markhaltigen Nerven analoge Erscheinungen finden lassen, wenn man geeignete Versuchsbedingungen darstellte. Dabei war vor allem zu berücksichtigen, dass der Nerv einerseits einen Vorrat an Sauerstoff enthält und dass er andererseits ganz ausserordentlich gierig nach Sauerstoff ist, so dass er seine Erregbarkeit nach Sauerstoffmangel in kürzester Zeit immer wieder regeneriert. Nach Erkenntnis dieser Tatsachen gelang es denn auch *Fröhlich* ([3]), bei einem bestimmten Grade der Erstickung typische Erscheinungen der Arbeits-

([1]) Da ich die bei angestrengter Arbeit eintretende Lähmung in zwei ganz verschiedene Komponenten, die «Ermüdung» und die «Erschöpfung» zerlegt habe (vergl. *Max Verworn*, Allgemeine Physiologie. I. Aufl. Jena 1895), — ferner «Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Zentra. In Arch. f. Physiol. 1900, Suppl.) so möchte ich, um den bisher auf die Gesammterscheinung angewendeten Ausdruck Ermüdung zu vermeiden und diesen Ausdruck nur im speziellen Sinne für die eine Komponente benutzen zu können, die Gesammterscheinung, d. h. Ermüdung und Erschöpfung, als «*Arbeitslähmung*» bezeichnen.

([2]) *Garten*, Beiträge zur Physiologie der marklosen Nerven. Nach Untersuchungen am Riechnerven des Hechtes. Jena 1903.

([3]) *Friedrich W. Fröhlich*, Die Ermüdung des markhaltigen Nerven. In Zeitschrift f. allgem. Physiol. Bd. III, 1904.

lähmung am markhaltigen Froschnerven zu erzielen. Wenn der Sauerstoffvorrat des Nerven bis auf einen niedrigen Grad gesunken ist, dann nimmt seine Erregbarkeit bei schnell aufeinander folgenden Reizen rasch ab und der Nerv wird refraktär, um nach Unterbrechung der Reizung schnell wieder erregbar zu werden. *Fröhlich* konnte das nach einem Reiz entstehende Refraktärstadium des Nerven bis auf 0,1 Sec. in die Länge ziehen. Folgen die Reize in diesem Zustande des Nerven schneller auf einander, so erzeugen sie keinen Tetanus mehr am zugehörigen Muskel, sondern nur noch eine einfache Anfangszuckung und der Nerv bleibt während der Dauer der Reizung refraktär. Bei diesen Versuchen ergab sich auch, dass die von *Wedensky* (1) und seinen Schülern beschriebenen Erscheinungen der «paradoxen Modifikation der Nervenleitung», die sie in einem bestimmten Stadium der Narkose beobachteten, nichts anderes sind, als eine echte Arbeitslähmung, die genau auf dieselbe Weise zustande kommt, wie die analogen Erscheinungen bei relativem Sauerstoffmangel. In der Tat hat sich ja gezeigt (vergl. oben), dass die Narkoselähmung überhaupt auf einer Behinderung der Oxydationsprozesse beruht. Analoge Resultate wie am Kaltblüternerven haben *Fröhlich* und *Tait* (2) übrigens auch am Warmblüternerven gewonnen. Versuche von *Tait*, welche die Abhängigkeit der Dauer des Refraktärstadiums von der Temperatur beweisen, harren noch ihrer Veröffentlichung.

Von den *lähmenden Wirkungen der Reize* am Nerven ist die *Wärmelähmung* von *H. v. Baeyer* (3) untersucht worden, der nachweisen konnte, dass es sich hier ebenfalls um eine Erstickung handelt. Wird ein Nerv in reinem Stickstoff bis über 40 Grad Celsius erwärmt, so verliert er in kurzer Zeit seine Erregbarkeit, die auch beim Abkühlen nicht wiederkehrt, wenn nicht dem Nerven Sauerstoff zugeführt wird. Wir haben also auch in diesem Punkte ein ganz analoges Verhalten des Nerven, wie es die Untersuchungen *Wintersteins* (s. o.) für die Ganglienzellen festgestellt haben. Die gleiche Uebereinstimmung

---

(1) *Wedensky*, Die fundamentalen Eigenschaften des Nerven unter Einwirkung einiger Gifte. In Pflügers Archiv. Bd. 82; 1900 — Ferner: Excitation, inhibition et narcose. St. Petersbourg 1901. (Compt. rend. du 5. Congr. intern. de Physiol. à Turin.) — Ferner: Erregung, Hemmung und Narkose. In Pflügers Archiv. Bd. 100; 1903.

(2) *Friedrich W. Fröhlich und John Tait*: Zur Kenntnis der Erstickung und Narkose der Warmblüternerven. In Zeitschr. f. allegem. Physiol. Bd. IV. 1904.

(3) *H. v. Baeyer* Das Sauerstoffbedürfnis des Nerven. In Zeitschrift f. allgem. Physiol. Bd. III. 1903.

hat *Fröhlich* [1] für die Narkose des Nerven nachgewiesen. Auch der Nerv nimmt wie die Ganglienzelle in der Narkose keinen Sauerstoff auf, trotz seiner ungeheuren Gier nach Sauerstoff, die ihn sonst im erschöpften Zustand charakterisiert. So geht denn aus allen diesen Untersuchungen an der Ganglienzelle wie am Nerven immer wieder hervor, wie ungemein tief der Sauerstoffwechsel das Leben der Zelle beherrscht und wie durch die verschiedenartigsten Einwirkungen immer in erster Linie der Sauerstoffwechsel beeinflusst wird. Für die unmittelbare Unterhaltung derLebensprozesse erscheint daher der Sauerstoffwechsel als das massgebendste Moment.

Besitzt die Nervenfaser, wie alle lebendige Substanz, einen Stoffwechsel, ist dieser Stoffwechsel wie überall durch Reize beeinflussbar, so ist die Nervensubstanz auch wie alle lebendige Substanz im Stande, den Reizerfolg von der Reizstelle aus fortzuleiten, aber der Nerv hat diese letztere Fähigkeit zu einer Spezialität entwickelt, wie kein anderes lebendes Objekt. *Die Fortleitung von Reizwirkungen ist die spezifische physiologische Funktion der Nervenfaser.* Begreiflich, dass man sich seit alter Zeit Gedanken gemacht hat über diesen so eminent wichtigen Vorgang. Die Geschichte der Vorstellungen vom Wesen des Leitungsvorgangs im Nerven gehört zu den lehrreichsten Kapiteln in der Geschichte der Physiologie. Sie zeigt uns, wie die Arbeit von Generationen in der Forschung unfruchtbar bleibt, wenn sie von einer falschen Voraussetzung geleitet wird. Diese vorgefasste falsche Meinung war die, dass der Nervenleitungsprozess ein einfacher physikalischer Vorgang sei. Natürlich hat hier ursprünglich der naheliegende Vergleich des Nerven mit dem elektrischen Leitungsdraht das Unheil gestiftet. Ich sehe hier ab von den noch naïveren physikalischen Vorstellungen, die von *Galen* bis in das XVIII. Jahrhundert herrschten, nach denen die Nervenleitung auf dem Durchgleiten eines «Spiritus» oder «Flatus nervorum» durch die «Nervenröhren» beruhen sollte und die selbst einen *Haller* noch zu der Frage führten, was nun schliesslich in den Muskeln mit dem flatus nervorum geschähe [2]. Dass übrigens ähnlich naïve Vorstellungen von dem Geschehen im Nervensystem auch heute noch in manchen Köpfen ihr Wesen treiben, zeigt ein Blick in die neuesten Arbeiten von

---

[1] *Friedrich W. Fröhlich*: Zur Kenntnis der Narkose des Nerven. In Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. III, 1903.

[2] *Haller*. Elementa physiologiae corporis humani. Tomus IV, Lausannae, 1762.

J. von Uexküll [1], der sich die Nervenleitung einfach als das Fliessen einer Flüssigkeit vorstellt. Es liegt indessen heute auf der Hand, dass die grob physikalischen Theorien, die den Chemismus des Stoffwechsels gänzlich ausser acht lassen, scheitern müssen und dass nach der Erkenntnis des Stoffwechsels im Nerven und seiner Eigentümlichkeiten nur eine Theorie der Nervenleitung Aussicht auf Erfolg hat, welche diese Grundtatsache des lebendigen Geschehens berücksichtigt, wie das *Hering* seit langer Zeit schon immer gefordert hat.

Bei jeder Theorie der Nervenleitung müssen eine Reihe von Punkten in Rechnung gezogen werden, von denen ich hier einige der wichtigsten hervorheben möchte.

Da der Nerv nicht autonome Impulse produziert, sondern nur Reizimpulse, die ihm von der Peripherie oder vom Zentrum her mitgeteilt werden, leitet, so entsteht zunächst die Frage: *welche Vorgänge* in den von ihm mit einander verbundenen Zellen *leitet der Nerv überhaupt?* Sicher ist zunächst, dass er den Vorgang der dissimilatorischen Erregung der mit ihm in Verbindung stehenden Zellen zu übermitteln im Stande ist. Die in einer Ganglienzelle der Vorderhörner entstehende dissimilatorische Erregung wird durch den motorischen Nerven als motorischen Impuls zum Muskel geleitet und erzeugt in diesem ebenfalls dissimilatorische Erregung. Das ist der Typus der Nervenleitung. Es fragt sich aber, ob der Nerv auch assimilatorische Vorgänge und Lähmungs- resp. Hemmungsprozesse, die sich in einer Ganglienzelle abspielen, auf andere Elemente zu übermitteln im Stande ist. Versuche in dieser Hinsicht am Frosch und am Hund haben mir gezeigt, dass das nicht der Fall ist [2]. Verbindet man einen Muskel mit einer Schreibvorrichtung, prüft man die Erregbarkeit seines freigelegten motorischen Nerven von Zeit zu Zeit mit submaximalen Oeffnungsinduktionsschlägen und ruft man nun in seinen motorischen Ganglienzellen die Prozesse der überwiegenden Assimilation, der Lähmung durch Arbeit oder Narkose, der Hemmung bestehender tonischer Erregung experimentell hervor, so müsste, falls diese Vorgänge als solche durch den Nerven geleitet würden, sich das durch Erregbarkeitsveränderungen des Nerven, also durch Veränderung

(1) *J. von Uexküll*, Leitfaden in das Studium der experimentellen Biologie der Wassertiere. Wiesbaden 1905.

(2) *Max Verworn*, Zur Physiologie der nervösen Hemmungserscheinungen. In Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiologische Abteilung. Suppl. 1900.

der Kurvenhöhen des zuckenden Muskels bemerkbar machen. In allen meinen Versuchen war aber keine Spur davon zu sehen (1). *Weder die Vorgänge der Assimilation, noch die verschiedenen Vorgänge der Lähmung, noch die Hemmungsprozesse in der Ganglienzelle werden durch den Nerven fortgepflanzt. Was im Nerven geleitet wird, ist einzig und allein der Vorgang der dissimilatorischen Erregung.* Das ist eine sehr wichtige Tatsache, denn sie macht es im höchsten Grade wahrscheinlich, dass auch in den spezifischen Hemmungsnerven, wie z. B. im Herzvagus, nicht etwa spezifische Hemmungsprozesse geleitet werden. In der Tat zeigt ja auch das elektrische Verhalten des Herzvagus volle Uebereinstimmung mit dem jedes anderen Nerven. Eine positive Schwankung des Demarkationsstromes, wie sie bei Vagusreizung am tonisch erregten Herzmuskel zu sehen ist, zeigt der Herzvagus selbst nicht. Seine Fasern geben wie die jedes anderen Nerven bei ihrer Tätigkeit immer nur eine *negative* Schwankung, obwohl sie den Herzmuskel hemmen. Aber noch mehr. Die Versuche von *Langley* (2), über die Verheilung des Vagus mit dem Halssympathicus, bei denen durch Vagusreizung die charakteristischen Sympathicuswirkungen hervorgerufen werden können, zeigen nach den jüngsten Erfahrungen über Nervenverheilung meiner Meinung nach einwandsfrei, dass der Enderfolg der Innervation in qualitativer Beziehung lediglich von der Art und dem Zustande des Endorgans abhängig ist, nicht aber von der zuleitenden Nervenfaser. Nach alledem scheint mir die Annahme berechtigt zu sein, *dass alle Nervenleitung auf dem gleichen Prinzip beruht, nämlich auf der Fortpflanzung einer dissimilatorischen Erregung,* d. h. auf demselben Prinzip wie die Erregungsleitung in aller lebendigen Substanz. Damit ist keineswegs gesagt, dass die Stoffwechselprozesse, welche eine dissimilatorische Erregung erfahren, in allen

---

(1) Die von *Bethe* (Allgem, Anatom. u. Physiol. des Nervensystems, pag. 384) bezüglich der Hemmung angedeutete Möglichkeit, dass in meinen Versuchen durch die für den Ausschluss aller störenden Bewegungen getroffenen Vorsichtsmassregeln, von vornherein so starke Hemmungen gegeben seien, dass ev. tonische Erregungen, die durch den Nerven hätten übertragen werden können, ausgeschaltet waren, und dass daher bei Hemmung der Zentren keine Veränderung der Zuckungshöhen des Muskels eintreten konnte, übersieht seltsamer Weise die Tatsache, *dass* ich ja gerade den zentralen Tonus künstlich hergestellt hatte und sein Aufhören bei der experimentell erzeugten Hemmung graphisch registrierte, um damit einen sichtbaren Indikator für den tatsächlichen Eintritt und die Dauer der Hemmung zu haben.

(2) *J. N. Langley*: Note on the experimental junction of the vagus nerve with the cells of the superior cervical ganglion. In Proceed. of the Royal Soc. London. 1898. Vol. LXII. — Derselbe: On the union of cranial automatic (visceral) fibres with the Nerve cells of the superior cervical ganglion. In Journ. of Physiology. Vol. XXIII, 1898.

Nerven genau die gleichen sein müssten. Wir werden das um so weniger annehmen dürfen, als bei den verschiedenen Tieren und selbst bei ein und demselben Tier verschiedene Nerven morphologisch wie physiologisch ihre speziellen Eigenschaften besitzen können. In diesem Sinne wird man *Hering* (1) beistimmen dürfen, der vom Boden der Neuronlehre aus den Nerven die «gleiche spezifische Energie» zuschreiben zu müssen glaubt wie den Ganglienzellen. Das Prinzip der Leitung bleibt aber dadurch unberührt. Es ist in motorischen wie in inhibitorischen, in sensiblen wie in sekretorischen, in elektromotorischen wie in photomotorischen Nerven immer einzig und allein die Fortleitung einer dissimilatorischen Erregung, und der spezifische und verschiedenartige Enderfolg hängt lediglich von der spezifischen Beschaffenheit des Endorgans ab.

Ein anderer wichtiger Punkt, der bei jeder Theorie der Nervenleitung berücksichtigt werden muss, ist *die untrennbare Abhängigkeit der Leitfähigkeit des Nerven von seiner Erregbarkeit.* Seitdem *Schiff* (2) zum ersten Male eine Trennbarkeit von Erregbarkeit und Leitfähigkeit des Nerven nachzuweisen gesucht hatte, haben eine ganze Reihe von Forschern in sehr widersprechender Weise diese Frage behandelt. Die Tatsache, welche der Ansicht von einer Trennbarkeit beider Fähigkeiten immer wieder Nahrung gab, war die, dass einzelne Forscher wirklich in bestimmten Zuständen des Nerven die Erregbarkeit für einen bestimmten Reiz erlöschen sahen, während die Leitfähigkeit noch bestand und dass wieder andere die Erregbarkeit noch bestehen sahen, während die Leitfähigkeit völlig aufgehoben war. In der Tat ist die Richtigkeit beider Beobachtungen nicht zu bestreiten. Es kommt dabei nur auf die zur Prüfung der Erregbarkeit und Leitfähigkeit benutzte Reizstärke an, wie *Fröhlich* (3) in klarer Weise gezeigt hat. Aber weit entfernt, eine Unabhängigkeit beider Fähigkeiten von einander zu erweisen, haben die Untersuchungen *Fröhlichs* vielmehr ein untrennbares Abhängigkeitsverhältnis der Leitfähigkeit von der Erregbarkeit ergeben. Erstickt oder narkotisiert man eine Nervenstrecke bis zu einem bestimmten Grad und prüft man gleichzeitig

(1) *Ewald Hering*: Zur Theorie der Nerventätigkeit. Leipzig 1899.

(2) *Schiff*: Gesammelte Beiträge zur Physiologie. Bd. 1, pag. 755. Derselbe: Ueber die Verschiedenheit der Aufnahmefähigkeit und Leitungsfähigkeit im peripheren Nervensystem. In Lehrbuch d. Nervenphysiol, 1805

(3) *Friedrich W. Fröhlich*: Erregbarkeit und Leitfähigkeit des Nerven. In Ztschr. f. allgem. Physiol. Bd. III, 190[illegible].

seine Erregbarkeit durch einzelne Induktionsschläge innerhalb und seine Leitfähigkeit durch Induktionsschläge oberhalb der beeinflussten Strecke, so findet man, dass die Leitfähigkeit plötzlich erlischt, sobald die Erregbarkeit innerhalb der beeinflussten Strecke bis zu einem bestimmten Grad gesunken ist. Dieser Grad kann sehr verschieden hoch liegen. Er hängt, wie schon aus den Versuchen von *Werigo* ([1]) und von *Dendrinos* ([2]) hervorgeht, ganz von der Länge der beeinflussten Strecke ab in der Weise, dass, wenn diese lang ist, die Erregbarkeit nur wenig, wenn sie kurz ist, dagegen beträchtlich sinken muss, bis die Leitfähigkeit erlischt. *Fröhlich* konnte durch seine Untersuchungen den Nachweis führen, dass die von oben her kommende Erregung beim Durchlaufen der beeinflussten Strecke allmählich mehr und mehr abnimmt und schliesslich, wenn die Strecke lang genug oder in ihrer Erregbarkeit stark genug herabgesetzt ist, vollständig in derselben erlischt. Ohne Erregbarkeit keine Leitfähigkeit. Eine Erregungswelle, deren Intensität in der beeinflussten Strecke eine allmähliche Intensitätsabnahme erfahren hat, läuft jenseits derselben in der normalen Strecke mit der abgeschwächten Intensität weiter, die sie beim Austritt aus der beeinflussten Strecke besass. Haben ferner die Untersuchungen von *R. du Bois-Reymond* ([3]) und *Engelmann* ([4]) im Gegensatz zu den Angaben früherer Autoren gezeigt, dass im normalen Nerven die Fortpflanzungsgeschwindigkeit im Verlauf der Erregung durch die Nervenfaser keine Veränderung erfährt, so konnte *Fröhlich* ([5]) den Nachweis führen, dass in der durch Erstickung oder Narkose beeinflussten Strecke die Geschwindigkeit der Erregungswelle eine Abnahme erfährt, um jenseits derselben wieder ihren normalen Wert zu erreichen.

Die angeführten Tatsachen lassen zur Genüge erkennen, dass es sich bei der Fortleitung der Erregung in der Nervenfaser nicht um einen einfachen physikalischen Prozess handeln kann, sondern dass dabei der Stoffwechsel im Nerven, vor allem der dissimila-

---

(1) *Werigo:* Zur Frage über die Beziehung zwischen Erregbarkeit und Leitungsfähigkeit des Nerven. In Pflügers Archiv. Bd. 76. 1899.

(2) *Dendrinos*: Ueber das Leitungsvermögen des motorischen Froschnerven in der Aethernarkose. In Pflügers Archiv. Bd. 88. 1902.

(3) *R. du Bois-Reymond*, Ueber die Geschwindigkeit des Nervenprinzips. Im Zentralblatt f. Psychologie, Bd. XIII. 1899.

(4) *Th. W. Engelmann*. Graphische Untersuchungen über die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Nervenerregung. In Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiologische Abteilung. 1901.

(5) *Friedrich W. Fröhlich*: Die Verringerung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Nervenerzeugung durch Narkose und Erstickung des Nerven. In Zeitschr. f. allg m. Physiol. Bd. III. 1904.

torische Sauerstoffverbrauch, eine fundamentale Rolle spielt. Im Vordergrund jeder Theorie der Nervenleitung muss daher im Gegensatz zu den meisten bisherigen Versuchen, die mit wenigen Ausnahmen *(Pflüger, Hering)* rein physikalischen Momenten das Hauptgewicht beilegten, die Tatsache stehen, dass bei der Fortpflanzung der Erregung im Nerven ein Stoffwechselvorgang durch die ganze Strecke kontinuierlich von Querschnitt zu Querschnitt übertragen wird. Dann erhebt sich erst in zweiter Linie die Frage: Wie ist der Mechanismus dieser Übertragung eines dissimilatorischen Zerfalls der lebendigen Substanz von Querschnitt zu Querschnitt in der Nervenfaser beschaffen? In dieser Beziehung liegt der Gedanke am nächsten, den *Pflüger* (1) bekanntlich zuerst geäussert hat, dass eine explosionsartige Übertragung des dissimilatorischen Zerfalls von Molekül zu Molekül vorliegt, etwa wie in einer Zündschnur. Zweifellos findet ein solcher dissimilatorischer Zerfall von Molekül zu Molekül statt, bei dem die Explosion des einen Moleküls eine Bedingung für den explosiven Zerfall des nächsten ist u. s. f. Aber voraussichtlich ist der Vorgang nicht so einfach wie bei einer Zündschnur. Bei dem verhältnismässig grossen Wassergehalt der lebendigen Substanz ist es kaum denkbar, dass die geringe, bei dem explosiven Zerfall eines oder weniger Moleküle entstehende Wärmemenge ausreicht, um wie bei der trockenen Zündschnur benachbarte Moleküle direkt zum Zerfall zu bringen. Auch eine nasse Zündschnur ist nicht im Stande, den explosiven Zerfall ihrer Moleküle fortzuleiten. Die *Wärme* wird man daher als Übermittler der Erregung von Querschnitt zu Querschnitt im Nerven kaum betrachten dürfen. Man könnte aber daran denken, dass die *mechanische* Erschütterung, die jedes Molekül durch seine Explosion auf das benachbarte ausübt, den Anstoss zu dem wellenartigen Fortschreiten des Zerfalls geben könnte. Das wäre jedoch nur möglich, wenn die explosiblen Moleküle durch die ganze Länge der Nervenfaser, wie sich *Pflüger* das allerdings gedacht hat, chemisch miteinander zu faserförmigen Riesenmolekülen verkettet wären. Indessen einer solchen starren Verkettung widersprechen unsere ganzen neueren Erfahrungen über die Flüssigkeitsnatur der lebendigen Substanz. Bleiben uns als Uebermittler des fortschreitenden Zerfalls noch *elektrische* Kräfte, deren Entstehung bei der Erregungsleitung wir ja in der Tat in Form des Aktions-

(1) *Pflüger*: Ueber die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen. In Pflügers Archiv. Bd. 10. 1875.

stromes beim Nerven seit langer Zeit kennen. In dieser Beziehung erfordert in erster Linie die «*Kernleitertheorie*» des Nerven Beachtung. Diese ursprünglich rein physikalische Theorie, welche die Nervenleitung wie bei einem mit feuchter Hülle umgebenen Draht («Kernleiter») auf Polarisation an der Grenzfläche zwischen dem Kern (Axencylinder oder, wie *Boruttau* meint, Neurofibrille) und der umgebenden Hülle (Nervenmark, nach *Boruttau* Grundsubstanz des Axencylinders) zurückzuführen sucht, hat, wie ihre Hauptvertreter *Hermann* (1), *Boruttau* (2), *Cremer* (3), allmählich erkannt haben, immer mehr Modifikationen verlangt, die dem Stoffwechsel in der lebendigen Substanz Rechnung tragen. Nachdem dann *Nernst* (4) und *Zeyneck* (5) die Theorie aufgestellt hatten, dass jede Reizung in der lebendigen Substanz, der die Eigenschaften eines Systems mit semipermeabler Membran zukommen, Aenderungen der Ionenkonzentration hervorruft und dass die dabei auftretenden Konzentrationsströme die Nervenleitung vermitteln, hat auch *Boruttau* schliesslich noch diesen Gedanken in seine Kernleitertheorie aufgenommen und den Begriff der Polarisation an der Grenzfläche zweier Elektrolyten durch den Begriff der Konzentration sänderung an den Oberflächen einersemipermeablen Membran ersetzt. So hat die Kernleitertheorie allmählich ein ganz an deres Gesicht angenommen als sie ursprünglich zeigte, und es ist nicht unwahrscheinlich, dass sie noch weitere Metamorphosen durchmachen wird. Schliesslich bleibt es fraglich, ob überhaupt

---

(1) *Hermann*: Ueber eine Wirkung galvanischer Ströme auf Muskeln und Nerven.. In Pflügers Arch. Bd. 5 und 6, 1872. Derselbe: Weitere Untersuchungen über den Elektrotonus insbesondere die Erstreckung desselben auf die intramuskulären Nervenenden. Ebenda 7, 1873. Derselbe (mit *Samways*): Untersuchung zur Lehre von der elektrischen Nerven- und Muskelreizung, IV. Ueber wellenartig ablaufende galvanische Vorgänge am Kernleiter. Ebenda 35, 1885. Siehe ferner *Hermanns* Arbeiten in den Bänden 38, 42, 67, 71, 75, 78, und 83 von Pflügers Archiv.

(2) *Boruttau*: Neue Untersuchungen über die am Nerven unter der Wirkung erregender Einflüsse auftretenden elektrischen Erscheinungen. In Pflügers Archiv. Bd. 58; 1894 — Derselbe: Fortgesetzte Untersuchungen über die elektrischen Erscheinungen am tätigen Nerven. Ebenda Bd. 59; 1895.—Derselbe: Weiter fortgesetzte Untersuchungen über die elektrischen Erscheinungen am tätigen Nerven. Ebenda, Bd. 63, 1896. — Derselbe: Graphische Rheotomversuche am Nerven, Kernleiter und Muskel. Ebenda 63, 1896. — Derselbe: Die Theorie der Nervenleitung. Ebenda, Bd. 76, 1899. — Derselbe: Die Aktionsströme und die Theorie der Nervenleitung. Ebenda Bd. 81, 1900., Bd. 84, 1901 und Bd. 90, 1902. — Derselbe: Zur Geschichte und Kritik der neueren bioëlektrischen Theorieen nebst einigen Bemerkungen über die Polemik in der Elektrophysiologie. Ebenda 105, 1904.

(3) *Cremer*: Zum Kernleiterproblem. In Zeitschr. f. Biologie Bd. 37, 1809. Derselbe: Ueber Wellen und Pseudowellen. Ebenda Bd. 40, 1900. Derselbe: Ueber Vorgänge am begrenzten Ideal-Kernleiter. Ebenda Bd. 40, 1900.

(4) *Nernst*; Zur Theorie der elektrischen Reizun . Ebenda 1899.

(5) *Zeyneck*. Ueber die Erregbarkeit der sensibler Nervenendigungen durch Wechselströme. In Nachr. d. Kön. Ges. d. Wiss, z. Göttingen, 1899.

die anscheinende Kernleiterstruktur des Nerven eine wesentliche Bedingung des Nervenleitungsvorganges repräsentiert. Wenn auch die Annahme einer Uebermittelung des dissimilatorischen Zerfalls von Querschnitt zu Querschnitt durch die Entwickelung von localen electrischen Strömen die meiste Wahrscheinlichkeit hat, so wird es doch vorläufig zweckmässig sein, sich über Entstehung und Ablauf dieser Ströme zunächst keine zu speziellen Vorstellungen zu machen.

Die alte Frage schliesslich, ob eine in der Continuität des Nerven erzeugte Erregung von der Nervenfaser nach beiden Richtungen hin geleitet wird, ist heute in bejahendem Sinne entschieden worden. Hier hat sich der Aktionsstrom bez. die negative Schwankung methodisch als Indikator für den beiderseitigen Ablauf der Erregung sehr brauchbar erwiesen, indem sie die Unsicherheit welche dem Resultat aller früheren zu diesem Zwecke angestellten Versuche an Nerven verschiedener physiologischer Leitungsrichtung anhaftete, völlig vermieden.

* * *

Das ist in kurzen Zügen ein Ueberblick über unsere heutigen Kenntnisse vom Geschehen in den Elementen des Nervensystems. Sie sehen, meine Herren, dass das Bild noch sehr viele Lücken hat, die wir vorläufig nur durch Vermutungen ausfüllen können. Aber wir haben doch in den letzten Jahren einen bedeutenden Vorstoss gemacht und es ist nach diesen Erfahrungen mit Bestimmtheit zu erwarten, dass uns die nächsten Jahrzehnte auf diesem trotz zahlreicher Arbeiten nach ziemlich jungfräulichen Gebiet um einen tüchtigen Schritt weiter führen werden. Mit der weiter vordringenden Erkenntniss der nervösen Elementarvorgänge aber gewinnen wir mehr und mehr die Grundsteine, aus denen sich die complexen Lebenserscheinungen des Nervensystems bis zu den compliziertesten Bewusstseinserscheinungen hin aufbauen, deren Analyse das Endziel aller Nervenphysiologie ist (1).

---

(1) Dans le rapport de M. Verworn il s'est échappé quelques fautes d'impression que nous nous empressons de corriger:

Pag. 29 — 1ère ligne		— *die Sitze*	au lieu de	*selbst Sitze*
» » — 11e »		— letzeren	» »	letzerem
» 30 — 26e »		— meint	» »	meinte
» 31 — 5e »	de la note	— seine Definition	» »	eine D.
» 32 — 8e »		— kommen wie *Bethe*	» »	kommen

THÈME 8 — SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE DU RADIUM, SPÉCIALEMENT AU POINT DE VUE DE L'ŒIL

(Ueber die physiologische und pathologische Wirkung der Radiumstrahlen mit besonderer Berücksichtigung des Auges)

Par M. le Dr. A. BIRCH-HIRSCHFELD (Leipzig)
Privat-Docent à la clinique ophthalmologique

Die Wirkung der Radiumstrahlen auf verschiedene Gewebsarten hat sicherlich nicht nur ein wissenschaftliches, sondern sicherlich auch ein praktisches Interesse.

Ehe wir radioaktive Substanzen für therapeutische Zwecke verwerten, müssen wir den Einfluss kennen, den dieselben auf das normale Gewebe ausüben. Nur dann, wenn wir die Wirkungsweise auf experimentellem Wege erprobt, durch genaue anatomische Untersuchungen festgestellt haben, vermögen wir die Indikation für die therapeutische Verwendbarkeit richtig abzugrenzen und Schädigungen und Enttäuschungen zu vermeiden, die sich als Folge blinden Experimentierens bald genug einstellen würden.

Die Radiumlitteratur ist, wenn auch erst wenige Jahre seit der Entdeckung dieser Strahlenart verflossen sind, ganz beträchtlich angewachsen. Ein Referat über sämtliche, die physiologische Wirkung der Radiumstrahlen betreffenden Publikationen zu geben, überschreitet weit den Rahmen dieses Vortrages.

Ich werde mich deshalb auf einige Hauptpunkte beschränken, die besonderes Interesse beanspruchen können, wobei mir neben den Berichten der Litteratur eigene Erfahrungen, die ich bei der Untersuchung der Radiumwirkung auf das Auge gewonnen habe, als Grundlage dienen.

Da das Auge und dessen Umgebung sehr verschiedene Gewebsarten enthält (Haut, Schleimhaut, Muskeln, Nerven und Ganglienzellen, die gefässlose Hornhaut und die gefässreiche Iris und Chorioidea) können wir hier en einem Organe die verschiedenartige Wirkung des Radiums auf verschiedene Gewebe nach gleichdauernder Bestrahlung und unter gleicher Bestrahlungsintensität beobachten. Ausserdem muss die Kenntnis der Augenveränderungen, wo es sich um die Wirkung einer Strahlenart handelt, besonders wichtig sein.

Dass Radiumstrahlen auf die *normale Haut* eine sehr ausge-

sprochene Wirkung auszuüben vermögen, wurde kurz nach ihrer Entdeckung von *Walkhoff*, *Giesel*, *Becquerel* und *Curie* festgestellt.

Die Wirkung wird von Mme. *Curie* in folgender Weise beschrieben: «Wenn man auf die Haut eine Celluloid- oder eine sehr dünne Gummikapsel legt, die sehr aktives Radiumsalz enthält, und einige Zeit darauf liegen lässt, so entsteht eine Rötung der Haut, entweder sofort oder nach Verlauf einer um so längeren Zeit, je schwächer und je kürzer dauernd die Einwirkung war; dieser rote Fleck erscheint an der Stelle, die der Wirkung ausgesetzt war. Die lokale Veränderung der Haut ähnelt in Aussehen und Entwickelung einer Verbrennung. In manchen Fällen bildet sich eine Blase. Wenn die Exposition sehr lange gedauert hat, so bildet sich ein sehr schwer heilendes Geschwür.»

Die Richtigkeit dieser Angaben der Entdeckerin ist von vielen Seiten bestätigt worden.

Auch ich hatte Gelegenheit, mich mehrfach davon zu überzeugen. Band ich eine durch ein Glimmerplättchen geschlossene Ebonitkapsel, die 15 mg Radiumbromid enthielt, 20 Minuten lang auf die Haut des Armes, so entstand nach einer Latenzzeit von mehreren Tagen eine gerötete Stelle, die leicht über die Umgebung hervorragte, ganz auf die Applikationsstelle beschränkt war und nach einigen Wochen mit Hinterlassung eines Pigmentflecks verschwand. Tiefgreifende Veränderungen an der Lidhaut habe ich mehrfach bei Experimenten am Kaninchen beobachten können. Die anatomische Untersuchung zeigte z. B. in einem Falle, wo 20 mg Radiumbromid 2 Stunden lang auf das Lid des Versuchstieres aufgebunden wurden, nach 4 Wochen: Degeneration und Abstossung des Epithels, Entstehung eines Substanzverlustes mit dichter Rundzelleninfiltration, die tief in das subkutane Gewebe reichte und stellenweise die Orbicularisfasern auseinandergedrängt und zur Atrophie gebracht hatte, Schwund der Haarpapillen und leichte Veränderungen am Gefässendothel, bestehend in Schwellung dieser Schicht und Verengerung des Gefässlumens.

Exner und *Holzknecht* fanden, indem sie die Dauer der Bestrahlung, Dauer der Latenzperiode, Höhe und Dauer der sichtbaren Reaktion auf die Haut beobachteten, *gesetzmässige* Wechselbeziehungen insofern, als die Bestrahlungszeit in umgekehrtem Verhältnis zur Latenzzeit, in geradem zur Höhe und Dauer der Reaktion stand.

Diesen Angaben kann ich nach dem Ergebnisse meiner Versuche am Auge des Kaninchen und dessen Umgebung nicht völlig

beipflichten. Die schädliche Dosis liess sich hierbei schwer abgrenzen. Ausser der Expositionszeit und der Radioaktivität des verwendeten Präparates scheinen auch *individuelle Faktoren* in Frage zu kommen. Das gleiche gilt übrigens für die Wirkung der Röntgenstrahlen, wie besonders von *Freund* hervorgehoben wird.

Die Wirkung der Radiumstrahlen auf die Haut kann man nach ihrem anatomischen Charakter teils als entzündliche, teils als degenerative ansprechen.

Auffallend ist zunächst das Latenzstadium, das an der Haut nach 6stündiger Bestrahlung mit 20 mg Radiumbromid ungefähr 3 Tage dauert. Doch ist zu bedenken, dass sich mikroskopische Veränderungen bereits 1 Stunde nach der Bestrahlung nachweisen lassen. Dieselben bestehen in einer hochgradigen Infiltration mit eosinophilen Zellen in allen Schichten des Corium und in mässigem Grade in der Epidermis und den Haarwurzelscheiden, wie *Thies* sie nachweisen konnte. Später nimmt die Zahl der eosinophilen Zellen ab, während die Zahl der Lymphocyten und polynucleären Leucocyten zunimmt. Die Epithelien, die bereits vorher Veränderungen zeigten, werden durch ein Exsudat abgehoben. Am Rande des bestrahlten Bezirkes zeigen sie später deutliche Wucherungserscheinungen. Es entstehen dann Nester von Zellen, die den Cancroidperlen gleichen. Die *Hautgefässe* sind am Tage nach der Bestrahlung hyperämisch, vom dritten Tage an findet sich eine Infiltration der Gefässwand an Venen und Arterien; an letzteren ausserdem sehr eigenartige und wichtige Veränderungen des Endothels. Die Intimazellen sind blasig aufgetrieben bis zu völligem Verschluss des Gefässrohres, ihre Kerne zerfallen und die Wand wird in ein fast homogenes Band verwandelt (*Halkin, Thies, Birch-Hirschfeld*).

Es lag nahe auf diese *Gefässwandveränderungen* welche vollständig mit denjenigen übereinstimmen, die von *Gassmann* und dem Referenten nach Röntgenbestrahlung beschrieben wurden, die übrigen Veränderungen z. B. die Epitheldegeneration zurückzuführen, wie das von *Baermann* und *Linser* für die Röntgenstrahlenwirkung geschah. Doch ist dies sicherlich nicht zutreffend, da man an der gefässlosen Hornhaut das Epithel durch Radiumbestrahlung zur Degeneration bringen kann, auch wenn man nur das Zentrum bestrahlt.

Wir müssen vielmehr an einer direkten Wirkung der Strahlen auf die Epithelzelle festhalten.

Dabei soll nicht bestritten werden, dass für die exsudativen

Vorgänge im Gewebe diese Gefässwandveränderungen eine wichtige Rolle spielen.

Die *Epithelveränderungen*, die man besonders schön nach Radiumbestrahlung an dem regelmässig gebauten Hornhautepithel beobachten kann, sind nicht als einfache Zellnekrose zu bezeichnen. Der normaler Weise ovale Kern nimmt eine unregelmässige Form an. Er wird länglich-hantelförmig. Dabei erscheint die Zelle nicht selten gequollen. Häufig ist der Befund zweikerniger Zellen, die anscheinend durch direkte Kernteilung entstehen. Auch hier zeigt sich eine auffallende Uebereinstimmung mit den Befunden nach Röntgenbestrahlung. Alles deutet nicht auf ein einfaches Absterben der Zelle, sondern auf eine Propagation, die in ihrem Ablauf aber zweifellos von der Strahlenwirkung beeinflusst wird.

Die Zelle des erwachsenen Körpers verhält sich hier ähnlich wie die durch Radiumstrahlen beeinflusste pflanzliche oder tierische Keimzelle, bei welcher nach den Untersuchungen von *Bohn und Perthes, Becquerel, Dauphin, Caspari, Strebel* u. A. ein Einfluss der Strahlen auf das Zellchromatin angenommen werden muss, der sich gleichfalls nicht als ein schnelles Absterben, sondern als ein weiter fortschreitendes aber verlangsamtes Wachstum mit Entstehung von Missbildungen geltend macht.

Hier ist auch die in therapeutischer Hinsicht wichtige *bakterientötende Wirkung* der Radiumstrahlen zu erwähnen, die nicht auf einer Veränderung des Nährbodens, sondern auf einer direkten Beeinflussung der Bakterien beruht (*Danysz, Pfeiffer u. Friedländer, Rieder*). Nach den Untersuchungen von *Aschkinass* und *Caspari* sind es im wesentlichen die α Strahlen, die bakterícid wirken. Da diese im Gewebe schnell absorbiert werden, kann die Tiefenwirkung nicht beträchtlich sein. Auch ist eine sehr langdauernde Einwirkung erforderlich, um Abtötung der Bakterien zu erreichen (für die resistenten Milzbrandsporen nach *Hoffmann* 74stündige Bestrahlung mit stark wirkenden Präparaten). — Es erscheint hiernach fraglich, ob sich diese baktericide Wirksamkeit der Radiumstrahlen praktisch therapeutisch verwenden lässt.

Auch auf die *Muskelsubstanz* wirken die Radiumstrahlen, wie die Versuche von *Thies* im Gegensatz zu den Angaben von *Danysz* feststellen konnten. Nach 6stündiger Bestrahlung mit 20 mg zeigten am dritten Tage das Sarkoplasma und die Kerne des Sarkolemms Zerfallserscheinungen. Die *Muskelfascie* verlor ihre

Bindegewebekerne, ihre Fasern verbreiteten sich und wurden bald durch junges Bindegewebe ersetzt.

Analoge Veränderungen fanden sich am *Bindegewebe*. Dagegen zeigten die *elastischen Fasern* grosse Widerstandsfähigkeit gegen die Strahlenwirkung.

Hyaliner Knorpel lässt an den intensiv bestrahlten Stellen Degeneration der Zellen im Perichondrium und im Knorpel selbst nachweisen. Später tritt eine starke Zellwucherung der Zellen und des Bindegewebes ein.

Auch die Wirkung des Radiums auf kompliziert gebaute Organe ist in neuerer Zeit mehrfach untersucht worden. An der *Leber* beobachtete *Thies* unmittelbar nach 6stündiger Bestrahlung mit 20 mg starke Blutfüllung der Capillaren, Haemorrhagien um die Zentralvene, blasige Auftreibung der Leberzellen und Anhäufung eosinophiler Zellen. 4 Tage nach der Bestrahlung waren die Leberzellbalken auch in grösserer Tiefe nekrotisch, hatten teilweise ihren Kern verloren und waren von Granulationsgewebe umwuchert.

Am *Testikel* konnten *Seldin*, *Schoetz* und *Thies* 14 Tage nach langdauernder Radiumbestrahlung vollkommene Azoospermie beobachten.

Von besonderem Interesse ist die Wirkung des Radiums auf die *blutbereitenden Organe*. Durch Versuche von *Kienböck*, *London*, *Boden* und *Heincke* wurde gezeigt, dass Mäuse durch Radiumstrahlen ebenso wie durch Röntgenstrahlen getötet werden können. *London* und *Boden* fanden, dass die Milz der durch Radium getöteten Tiere stark verkleinert war. *Heincke* und *Thies* untersuchten die anatomischen Veränderungen genauer und stellten fest, dass die Malpighischen Körperchen der Milz fast vollkommen ihre Lymphocyten verloren, während die Elemente des Stützgewebes stark hervortraten und grössere Mengen pigmentierter Zellen zu finden waren. Ausserdem beobachtete *Heineke* grosse polygonale oder verästelte Zellen mit blassen bläschenförmigen Kernen und reichliche teils in Leucocyten eingeschlossene, teils freiliegende Kerntrümmer. 14 Tage nach 6stündiger Bestrahlung fand *Thies* die Follikel in der Milz wieder deutlich und von normaler Grösse.

Ganz analog waren die Veränderungen an anderen follikulären Geweben (*Darmfollikel*, *Lymphdrüsen*). Durch eigene Versuche konnte ich mich mehrfach von der Richtigkeit der Beobachtungen der genannten Autoren überzeugen.

Bemerkenswert ist, dass diese Veränderungen am lymphatischen Apparat viel frühzeitiger und nach kürzerer Bestrahlung auftreten, als degenerative Veränderungen an anderen Gewebsarten. Legte ich 15 mg Radium nur 5 Minuten auf den freigelegten Darm eines Meerschweinchens, so liessen sich sehr hochgradige Zerfallserscheinungen an den Lymphocyten bereits nach wenigen Stunden anatomisch feststellen.

Am *Knochenmark* konnten bisher nach Radiumbestrahlung keine Veränderungen nachgewiesen werden (*Heineke*).

Die destruktive Wirkung des Radiums auf Lymphfollikel ist bekanntlich in neuester Zeit für die *Therapie der trachomatösen Conjunktivitis* mehrfach verwendet worden.

Das Urteil der Autoren über die Wirksamkeit dieser Therapie lautet sehr verschieden. Während *Herm. Cohn* und *Schenkowski* dauernde Heilungen, d. h. vollständigen und dauernden Schwund der bestrahlten Trachomfollikel beobachtet haben wollen, äussern sich *Darier*, *da Gama-Pinto*, *Uhthoff* und *Jacoby* weit vorsichtiger. Ich habe selbst in 10 Fällen Radiumbestrahlungen der trachomatösen Bindehaut mehrere Monate hindurch fortgeführt. In allen Fällen liess sich eine Wirkung der Bestrahlung auf die Follikel nachweisen. Dieselben flachten sich ab und schwanden teilweise ganz. Mit der Lupe liess sich diese Veränderung etwa 7 Stunden nach der Bestrahlung (10 mg Radiumbromid, 5 Minuten Bestrahlungsdauer) häufig erst nach 1—2 Tagen nachweisen. Die mikroskopischen Veränderungen bestanden in Zerfall der Lymphocyten, Abnahme der Mitosen und Auftreten von grösseren blassgefärbten Kernen, die mit den von *Heineke* im bestrahlten Milzfollikel beschriebenen epitheloiden Zellen anscheinend identisch sind. Die Uebereinstimmung zwischen der Strahlenwirkung auf den normalen Lymphfollikel und den Trachomfollikel geht noch weiter. Auch beim Trachomfollikel findet nach meinen Untersuchungen kürzere oder längere Zeit nach der Bestrahlung eine Regeneration der Lymphocyten statt, die dem schnellen Ersatz der geschädigten Gewebsbestandteile im lymphatischen Gewebe der Milz, Lymphdrüsen und Peyer'schen Plaques im Darm nach Radiumbestrahlung, wie sie *Heineke* feststellen konnte, durchaus entspricht. Wir sind also nicht berechtigt, von Dauerheilungen des Trachoms durch Radiumbestrahlung zu sprechen, wenn auch ein merklicher Einfluss der Strahlenwirkung auf die Follikel der trachomatösen Bindehaut nicht bestritten werden kann.

An dem Beispiele der Trachombehandlung mit Radium sehen

wir, wie vorsichtig wir bei Rückschlüssen von der physiologischen Wirkung der Strahlen auf ihren therapeutischen Effekt sein müssen. Wenn unter pathologischen Verhältnissen eine Gewebsart, die auch im physiologischen Zustande durch Radiumstrahlen stark beeinflusst wird, die gleichen Veränderungen darbietet, so dürfen wir hieraus noch nicht auf Heilung des zu Grunde liegenden Leidens schliessen, namentlich dann nicht, wenn sich das durch die Bestrahlung zerstörte Gewebe nach Ablauf der Strahlenwirkung von neuem bildet.

Dass auch das *Nervengewebe* durch die vom Radium ausgehenden Strahlen stark verändert werden kann, liess sich aus den Versuchen von *Danysz* folgern, der nach Applikation radioaktiver Substanzen (Chlorbarium und Radium) auf die Wirbelsäule von Kaninchen und Meerschweinchen besonders bei jüngeren Tieren Erscheinungen von Ataxie, Lähmung und Konvulsionen, in mehreren Fällen den Tod des Versuchstieres unter derartigen Symptomen eintreten sah. Anatomische Untersuchungen über die diesen klinischen Erscheinungen zu Grunde liegenden Veränderungen sind meines Wissens bisher noch nicht angestellt worden.

Am Auge habe ich den Nachweis führen können, dass die Radiumstrahlen — auch hier in völliger Uebereinstimmung mit den Röntgenstrahlen — schwere und dauernde Veränderungen an den Nervenzellen der Netzhaut herbeiführen können. Ein Kaninchen z. B., dem ich 20 mg Radiumbromid zwei Stunden lang auf das geschlossene Lid gebunden hatte und das nach einer Latenz von 8 Tagen Konjunktivitis mit starker schleimig-eitriger Sekretion, interstitielle Keratitis und Blepharitis ulcerosa darbot, liess 4 Wochen nach der Bestrahlung Abblassung der Papille ophthalmoskopisch nachweisen. Anatomisch fanden sich in der Netzhaut hochgradige Veränderungen der Ganglienzellen (nach Thionin-Erythrosinfärbung). Die meisten Zellen waren unregelmässig gestaltet, meist beträchtlich geschwellt, was namentlich dem Auftreten zahlreicher grosser und kleiner Vakuolen im Protoplasma zuzuschreiben war. Die Chromatinkörper waren meist distinkt gefärbt, seltener lagen sie in Gestalt grösserer Klumpen in der Zellperipherie. Der Kern war häufig geschrumpft, blaugefärbt, sehr unregelmässig gestaltet. Auch die inneren und äusseren Körner boten deutliche Zerfallserscheinungen. In zwei anderen Fällen konnte ich die gleichen Veränderungen feststellen. Ausserdem bot hier der *Sehnerv* (nach *Marchi* untersucht) die ausgesprochenen Zeichen des Myelinzerfalles. Diese degenerativen Verän-

derungen der Netzhautnervenzellen nach Radiumbestrahlung, die zweifellos eine Funktionsstörung bedingen müssen, wenn sich eine solche auch beim Kaninchen klinisch nicht sicher nachweisen lässt, beanspruchen, wie ich glaube, ein allgemeineres Interesse.

Der Charakter dieser Veränderungen ist kein für Radiumbestrahlung spezifischer. Ganz ähnliche Erscheinungen lassen sich an der Netzhaut nach experimentellen Vergiftungen (Chinin, Extractum filicis, Methylalkohol, Thyreoidin), nach Sehnervendurchschneidung, experimenteller Embolie der Art. centralis retinae und als postmortale Veränderung feststellen.

Auch diese Netzhautveränderungen müssen auf *direkte* Strahlenwirkung bezogen werden und können nicht die Folge von primären Gefässläsionen sein, denn sie finden sich bei normalem Verhalten der Netzhautgefässe und auch im gefässlosen Bezirk der Kaninchennetzhaut. Ein weiterer Umstand, der für diese Anschauung spricht, besteht darin, dass man durch vitale Methylenblaufärbung nach Radiumbestrahlung der frisch dem Auge entnommenen auf dem Objektträger ausgebreiteten Netzhaut analoge Veränderungen an den Ganglienzellen (Vacuolisation, Kernschrumpfung) beobachten kann, also unter Verhältnissen, wo nur eine direkte Schädigung durch die Strahlen in Betracht kommt.

Dass diese Befunde an der Netzhaut nach Radiumbestrahlung sehr zur Vorsicht bei Verwendung des Präparates am menschlichen Auge mahnen müssen, ist einleuchtend. Die Radiumbestrahlung in die Therapie innerer Augenleiden einzuführen dürfte um so weniger zu empfehlen sein, da die physiologischen Veränderungen, die nach Radiumbestrahlung zu beobachten sind, kaum eine genügende Indikation für diese Therapie bei Erkrankungen des Bulbus ergeben.

Ueberblicken wir die nur in ihren Hauptzügen geschilderte Wirkung der Radiumstrahlen auf verschiedene Gewebsarten, so müssen wir zugeben, dass dieselbe eine recht komplizierte ist. Wenn auch alle Zellarten durch Radiumstrahlen verändert werden können und die frühere Auffassung von *Danysz*, wonach die Muskulatur und das Bindegewebe sich fast refraktär gegen diese Strahlung verhalten sollen, nach den neueren Untersuchungen von *Thies* nicht richtig ist, so ist doch der Grad der Empfindlichkeit verschiedener Zellarten ausserordentlich verschieden.

Vergleichen wir z. B. die Wirkung auf lymphatische Gewebe mit der Wirkung auf die Haut, so macht sich dieser Unterschied

deutlich geltend. An ersterem beobachten wir schon bei geringer Strahlungsintensität nach sehr kurzer Latenzzeit ausgesprochene degenerative Erscheinungen, die sich aber nach wenigen Tagen ausgleichen können — an letzterer treten erst nach intensiver Bestrahlung und langer Latenz Veränderungen hervor, die sich sehr langsam im Laufe von Monaten zurückbilden.

Dass verschiedene Zellarten sehr verschieden auf Radiumstrahlen reagieren, können wir auch sehr gut am Auge beobachten. An der Hornhaut zeigt z. B. nach einmaliger Bestrahlung das Epithel ausgesprochene degenerative Veränderungen. Später erst kommt es zu einer Alteration der Grundsubstanz, die einen rein entzündlichen Charakter besitzt (Bild der interstitiellen Keratitis) Das Endothel der Descemetschen Membran bleibt intakt, ebenso das Kapselepithel und die Substanz der Linse. Dagegen reagiert die Iris mit entzündlichen Veränderungen. Im Augenhintergrund endlich macht sich der Einfluss des Radiums in einer Degeneration der Netzhautganglienzellen mit Chorioidea nur die Zeichen einer Hyperaemie darbietet.

Ein weiteres Beispiel von der verschiedenen Reaktion verschiedenartiger Zellen liefert die Beobachtung mit Radium bestrahlter Tumoren.

Bestrahlt man z. B. ein oberflächlich gelegenes Hautcarcinom, so lässt sich klinisch und anatomisch nachweisen, dass die Tumorzellen viel intensiver beeinflusst werden, als die normalen Zellen der Umgebung. Hierauf beruht der auch in kosmetischer Hinsicht so günstige Effekt der Radiotherapie.

Ich hatte wiederholt Gelegenheit, mich von der Wirksamkeit der Radiumtherapie bei malignen Tumoren in der Nachbarschaft des Auges zu überzeigen und stimme mit denjenigen Autoren überein, die im Radium eine wertvolle Bereicherung der Geschwulsttherapie erblicken (*Holzknecht*, *Macintyre*, *Davidson*, *Exner*, *Caspari* u. A.). Allerdings wird man nach Analogie der physiologischen Gewebsveränderungen nach Radiumbestrahlung nur in solchen Fällen einen ausreichenden Effekt erwarten dürfen, wo das Präparat nach Ausdehnung und Sitz der Geschwulst sich gut applizieren lässt und eine genügende Tiefenwirkung zu entfalten vermag.

Im allgemeinen können wir in anatomischer Beziehung zwischen einer entzündungserregenden und einer degenerativen Wirkung der radio-aktiven Substanz unterscheiden. Zuweilen tritt nur die erstere (z. B. in der Hornhautsubstanz), zuweilen nur

die letztere (z. B. am Hornhautepithel) in Erscheinung, sehr häufig sind beide kombiniert (z. B. an der Haut) und es ist dann schwer, die Frage zu entscheiden, in welchem Wechselverhältnisse beide Arten der Wirkung zu einander stehen.

Lassen sich ausserdem im bestrahlten Gewebe noch eigenartige Gefässwandveränderungen feststellen, dann drängt sich die Vermutung auf, dass die Degeneration sowohl wie die entzündlichen Erscheinungen in denselben ihren gemeinsamen Ursprung besitzen. Dass diese Vermutung nicht mit den beobachteten Tatsachen im Einklange steht, habe ich bereits näher begründet.

Von besonderem Interesse ist nun die Frage, wie wir uns die Wirkung der Radiumstrahlung auf das Gewebe erklären sollen.

Holzknecht und *Exner* bezeichnen sie als eine Dissociation durch Umsetzung der absorbierten Strahlung in chemisch-physikalische Energie. Dies ist eher eine Umschreibung als eine Erklärung. Eine ausreichende Erklärung aber lässt sich bis jetzt, wie ich glaube, überhaupt noch nicht geben. Es würde dazu nötig sein, die chemisch-physikalischen Vorgänge, die sich unter dem Enflusse der Radiumstrahlung im Gewebe. vollziehen, näher zu analysieren, wovon wir noch weit entfernt sind.

Die Möglichkeit einer Erkärung lieferten die Untersuchungen von *Gottw. Schwarz.* Derselbe beobachtete die Einwirkung der Radiumstrahlen auf das Hühnerei. Er konnte nach einer Exposition von 144 Stunden (2 cg Radiumbromid): 1. Bräunung der Kalkschale, 2. intaktes Verhalten des Eiweisses (ausser Wasserverlust), 3. Zersetzung des Dotterluteins mit Erzeugung von Trimethylamin kenntlich an seinem spezifischen Geruch, nachweisen. Die Bildung des *Trimethylamins* bezieht er auf das im Dotter reichlich enthaltene Lecithin, das bekanntlich besonders in embryonalen Zellen (Pflanzenkeime, Sporen, Knospen, Spermatozoen), in schnell wachsenden Gewebszellen (Epithelzellen, Tumorzellen) und in der Nervenzelle vorkommt. Auf alle diese Gewebsarten äussern bekanntlich sowohl die X-Strahlen als die Radiumstrahlen eine intensive, schädigende Wirkung. *Thies* hat in neuerer Zeit die Befunde von *Schwarz* trotz längerer Bestrahlungsdauer (276 Stunden) und Verwendung einer grösseren Menge von Radium (40 mg) nicht bestätigen können. Er spricht die Vermutung aus, dass «unter anderen in erster Linie eine Zellsubstanz leidet, die zur Zeit der Zellteilung eine Rolle spielt, oder deren Zerfallsprodukte zur Zeit der Zellteilung eine besondere Wirkung ausüben,

die sich äussert in regerer Teilung oder Zerfall der bestrahlten Zellen.»

Welcher Art diese Zellsubstanz ist und wie es kommt, dass gerade sie von den Radiumstrahlen beeinflusst wird — diese Fragen harren noch der Entscheidung.

Da bekanntlich vom Radium verschiedenartige Strahlen ausgehen, die man mit *Rutherford* nach ihrem Verhalten zum magnetischen Feld als α, β und γ-Strahlen bezeichnen kann, fragt es sich, ob einer von diesen Komponenten und welcher die physiologischen Wirkungen zukommen, oder ob dieselben sich etwa auf die verschiedenen Strahlenarten verteilen bezw. ihnen gemeinsam sind. Da bisher die Wirksamkeit der α, β und γ-Strahlen allein, auf das Gewebe nicht untersucht worden ist, was auch nicht ohne Schwierigkeit sein würde, geben unsere bisherigen Erfahrungen hierüber keine direkte Auskunft. Doch können wir indirekt diese Frage bis zu einem gewissen Grade dadurch entscheiden, dass wir die physiologische Wirkung der Radiumstrahlen mit derjenigen der Röntgenstrahlen vergleichen.

Ein solcher Vergleich gibt nun eine ganz auffallende Uebereinstimmung. Die gleichen Gewebsarten werden von beiden Strahlenarten in analoger Weise beeinflusst. Von der Wirkung auf die Haut bis zu den eigenartigen Gefässwandveränderungen der besonders intensiven aber schnell vorübergehenden Beeinflussung des lymphatischen Gewebes, der Wirkung auf die Keimzellen und Spermatozoen, den Alterationen der Netzhautnervenzellen usf., gelten für beide Strahlenarten die gleichen Verhältnisse.

Da wir nun ausserdem durch die Untersuchungen der Physiker wissen, dass die als γ-Strahlen benannten vom Radium ausgehenden durchdringenden, vom Magnetfelde nicht beeinflussten Strahlen den Röntgenstrahlen verwandt sind, liegt es nahe, dieser Strahlungskomponente die physiologischen Wirkungen zuzuschreiben.

An letzter Stelle ist bei einem Ueberblick über die physiologische Wirkung der *Sichtbarkeit der Radiumstrahlen* zu gedenken. Zuerst hat *Giesel* die Wirkung der Strahlen auf das Auge geprüft. Er beobachtete, wenn er das Präparat in die Nähe des geschlossenen Augenlides oder der Schläfe brachte, eine diffuse Helligkeit. Von *Himstedt* und *Nagel* wurde diese Erscheinung näher untersucht. Diese Autoren führen die Sichtbarkeit der Radiumstrahlen auf Fluoreszenz der Augenmedien zurück und halten sie für gleichartig mit derjenigen der ultravioletten Strahlen. Sie schreiben:

«Wir gewannen aus diesen Versuchen die Ueberzeugung, dass die ultravioletten Strahlen in derselben Weise auf die Augenmedien wirken müssen, wie die *Becquerel*-Strahlen, d. h. dadurch, dass sie durch Fluoreszenzerregung in Linse und Glaskörper eine diffuse Lichtquelle im Auge selbst schaffen.» Ob ausserdem die Netzhaut durch Radiumstrahlen direkt erregt wird, konnte von *Himstedt* und *Nagel* mit Hülfe des Aktionsstromes nicht nachgewiesen werden, doch war, wie dieselben angeben, das Präparat möglicherweise zu schwach, um eine direkte Erregung hervorzurufen.

Vergleichen wir die Sichtbarkeit der Radiumstrahlen mit denjenigen der Röntgenstrahlen, so ergeben sich Unterschiede einmal in Bezug auf die Stärke der Lichterscheinung. Beim Radium ist die Helligkeit, ein einigermassen wirksames Präparat in genügender Menge und hinreichender Dunkeladaption vorausgesetzt, so deutlich, dass kein Zweifel an der Sichtbarkeit bestehen kann. Bei Röntgenstrahlen handelt es sich dagegen um eine so geringe Lichtempfindung, dass ihre Sichtbarkeit von manchen Seiten bestritten werden konnte. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass Linse und Netzhaut unter Einwirkung von Radiumstrahlen fluoreszieren (*Himstedt und Nagel*, *London* u. A.), durch Röntgenstrahlen nicht (*Himstedt und Nagel*, *Czellitzer*, *Chalupecke*).

Wir müssen hieraus schliessen, dass bei der Erregung unseres Sehorganes nicht allein die den Röntgenstrahlen verwandten γ-Strahlen in Betracht kommen, sondern andere Strahlungen, vielleicht die den Kathodenstrahlen ähnlichen schnell absorbierten α-Strahlen. Vermutlich werden diese Strahlen bereits in den Augenmedien absorbiert und bedingen die Fluoreszenz derselben, während die nicht absorbierbaren durch das Magnetfeld unbeeinflussten γ-Strahlen ungeschwächt die Netzhaut erreichen und in derselben, wie ich nachweisen konnte, die gleichen tiefgreifenden Veränderungen der Nervenzellen hervorrufen können, die sich nach intensiver Einwirkung von Röntgenstrahlen auf das Auge beobachten lassen.

Von Interesse ist es, dass diejenigen morphologischen Veränderungen in der Netzhaut, die nach Einwirkung der leuchtenden und ultravioletten Strahlen der Sonnenspektren festgestellt sind (Kontraktionsvorgänge an Stäbchen und Zapfen, Pigmentwanderung, Bleichung des Sehpurpurs, Verminderung des Chromatins der Nervenzellen), weder durch Röntgenstrahlen, noch durch Radiumstrahlen erzeugt werden, wie sich übereinstimmend aus den

Untersuchungen von *Himstedt und Nagel*, *Fuchs*, *Kreide und Gatti*, *Greeff*, *Pergens* und *Birch-Hirschfeld* ergibt. Wenn also auch möglicherweise durch diese nicht im Sonnenspektrum enthaltenen Strahlungen eine direkte Erregung der Netzhaut hervorgerufen wird, so ist dieselbe doch so schwach, dass sie nicht zu morphologisch erkennbaren Unterschieden der Netzhautstruktur führt.

Aus dieser geringen Sichtbarkeit eine Unschädlichkeit der Radiumstrahlen für die Netzhautzellen erschliessen zu wollen, wie das von *Scholtz* für die Röntgenstrahlen geschehen ist, ist nicht angängig, da pathologische Einflüsse auf die Netzhautzellen keineswegs an eine gesteigerte Lichtempfindlichkeit gebunden zu sein brauchen.

Ein gewisses sensationelles Interesse haben die Radiumstrahlen dadurch erregt, dass nach Untersuchungen, die *Javal und Curie* und *London* an Augenkranken anstellten, die Hoffnung erweckt wurde, es sei möglich, die *Becquerel*-Strahlen zu diagnostischen Zwecken *(Javal)* oder zum Blindenunterricht *(London)* zu verwerten. *Javal und Curie* konnten an Patienten, die an Sehnervenatrophie bezw. Glaukom erblindet waren, keine Lichtempfindung hervorrufen. Dagegen erhellte sich bei einem an Netzhautabhebung leidenden Knaben das ganze Gesichtsfeld.

Dieser Erfolg war von vornherein zu erwarten, wie es auch nicht Wunder nehmen kann, dass Personen, die infolge dichter Trübung der vorderen Medien in praktischer Hinsicht als erblindet gelten (die aber noch Lichtempfindung besitzen) durch Radium einen Lichteindruck erhalten. Da diese Lichtempfindung aber jedenfalls zum guten Teil durch Fluoreszenz der Linse, des Glaskörpers oder der Netzhaut hervorgerufen wird, also eine sehr diffuse ist, wird man sie kaum zur topischen Diagnose, noch gar zu Unterrichtszwecken verwenden können.

Die Untersuchungen von *London* halten, wie *Greeff* betont, einer genauen Kritik nicht stand.

London hat nach seiner Versuchsanordnung nicht mit Radiumstrahlen selbst, sondern mit Fluoreszenzlicht experimentiert, das er durch Bestrahlung eines Fluoreszenzschirms mit Radiumstrahlen erzeugte. Dieselben Effekte hätte er, wie *Greeff* meint, mit einer Petroleumlampe und Mattscheibe erreichen können.

Ich habe an einer grösseren Zahl von Patienten die Sichtbarkeit der Radiumstrahlen geprüft und stimme *Greeff* durchaus bei, dass ein Auge, dessen lichtempfindender Apparat zerstört ist,

ebensowenig durch Radiumstrahlen eine Lichtempfindung erhält, wie durch leuchtende Strahlen.

Die Erforschung der Gewebsveränderungen nach Radiumbestrahlung hat, wie ich in kurzem Ueberblick darzustellen versucht habe, zu wichtigen Tatsachen geführt und eine wissenschaftliche Grundlage für die therapeutische Verwertung dieser Strahlen geschaffen. Auch für den Physiologen und Pathologen können diese Ergebnisse nicht gleichgültig sein.

Doch müssen wir zugeben, dans wir noch weit davon entfernt sind, die beobachteten Veränderungen in ihrer Genese klar zu verstehen. Was wir anatomisch feststellen, ist offenbar ein schon weit vorgeschrittenes Stadium komplizierter Vorgänge in der Zellstruktur, die sich in ihrem Anfangsstadium einem morphologischen Nachweise entziehen.

Un zu ermitteln, welche in der Zelle enthaltenen Sabstanzen es sind, die durch das Radium beeinflusst werden, würde eine genauere Kenntnis des chemischen Aufbaues der Zelle und eine Ermittlung derjenigen chemischen Umsetzungen erforderlich sein, die durch das Radium hervorgerufen werden.

Die Ionisierung der Luft und des Wassers durch das Radium, worunter man eine Scheidung in kleine elektropositive und elektronegative Anteile versteht, die auf der radioaktiven Emanation beruhende induzierte Radioaktivität zahlreicher Substanzen lassen es möglich erscheinen, dass sich auch in der organischen Substanz ähnliche Vorgänge abspielen. Bezeichnen wir aber mit *Holzknecht* und *Exner* die Wirkung des Radiums auf das Gewebe als eine Dissociation durch Umsetzung der absorbierten Strahlung in chemisch-physikalische Energie, die Dissociation als die Urheberin der nekrobiotischen Erkrankung der betreffenden Zellen, so ist in diesen Worten doch keine ausreichende Erklärung der physiologischen Wirkungsweise gegeben.

Auch auf diesem Gebiete hat uns das bisher Ermittelte neue Ausblicke eröffnet und reichen Stoff für künftige Forschungen ergeben, an denen neben der Chemie und Physik auch die Physiologie Anteil nehmen wird.

LITERATUR

1 —*Asckkinass u. Caspari*: Arch. f. Physiol. 1901, 86, p. 603.
2 —*Becquerel:* Compt. rend. 1901, p. 709.
3 —*Birch-Hirschfeld:* v. Graefe's Arch. f. Oph. 1904. LIX. Bd. p. 229.
4 —*Idem:* Klin. Monatsbl. f. Augenh , 1905.
5 —*Idem:* Münchn. med. Wochenschr., 1904, Nr. 27.

6 — *Boden:* Münchn. med. Wochenschr. 1904, Nr. 10, p. 459.
7 — *Bohn:* Comp. rend. 1903, p. 1012 u. 1085.
8 — *Chalupecky:* Centralbl. f. Augenheilk. 1897, p. 234, 267, 386.
9 — *Curie:* Untersuchungen über die radioaktiven Substanzen. 1904, Braunschweig, Tieweg u. s.
10 — *Czellitzer:* Zeitschr. f. Augenheilk. 1901, p. 428.
11 — *Darier:* Clinique ophthalm. Nr. 1904, p. 67.
12 — *Dauphin:* Compt. rend. 1904, p. 154.
13 — *Exner u. Holzknecht:* Sitzungsber. d. Acad. d. Wissensch. Wien CXII, 1903, Juli.
14 — *Freund:* Grundriss der gesammten Radiotherapie, 1903, Urban u. Schwarzenberg.
15 — *Fuchs u. Kreidl:* Centralbl. f. Physiol. X. Nr. 9, p. 249.
16 — *da Gama Pinto:* Sitzungsber. d. Oph. Gesellsch. Heidelberg, 1905.
17 — *Gassmann:* Fortschr. auf dem Geb. d. Röntgenstrahlen. 1899, II, p. 197.
18 — *Gatti:* Ann. di Oftalmol. XXVI, p. 344.
19 — *Giesel:* Naturf. Vers. München, 1899.
20 — *Greeff:* Deutsche med. Wochenschr. 1904, No. 19.
21 — *Halkin:* Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. LXV, p. 201.
22 — *Heincke:* Münch. med Wochenschr. 1903, p. 2090.
23 — *Idem:* Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 31.
24 — *Himstedt u. Nagel:* Ber d. Naturforschergesellschaft Freiburg. XI, 1901, p. 139.
25 — *Hoffmann:* Hygien. Rundschau. 1903, Nr. 18.
26 — *Holzknecht:* Wiener klin. Wochenschr. 1903, Nr. 27.
27 — *Jacoby:* Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 2.
28 — *Javal:* Rec. d'Ophthalm. 1902, p. 675.
29 — *Javal u. Curie:* Physical. Zeitschr. 1901, p. 362.
30 — *Kienböck:* Wien. med. Presse. 1901, 19.
31 — *Körnicke:* Ber. d. deutschen botan. Gesellsch. 1904, p. 148.
32 — *London:* Arch. f. Ophthalmol. Bd. LVII. 2, p. 342.
33 — *Macintyre:* Brit. med. Journ. 1903. 30 v.
34 — *Pergens:* Annal. de la Soc. roy. des sc. méd. Bruxelles. 1896, V, p. 389, u. 1897, I.
35 — *Perthes:* Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 17 u. 18.
36 — *Pfeiffer u. Friedberger:* Berl klin. Wochenschr. 1903, p. 640 u. 700.
37 — *Rieder:* Münchn. med. Wochenschr. 1897, Nr. 10; 1898, Nr. 4; 1902, Nr. 10.
38 — *Scholtz:* Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. LIX, 1902.
39 — *Schwarz:* Arch. f. Physiol. 1903 Bd. C, p. 512.
40 — *Seldin:* Ueber die Wirkung der Röntgen- u. Radiumstrahlen auf innere Organe. Königsberg (Kümmel).
41 — *Selenkowski:* Münchn. med. Wochenschr. 1905, 15, August.
42 — *Soddy:* Brit. med. Journ. 1903, 25 july.
43 — *Strebel:* Fortschr. auf dem Geb. d. Röntgenstrahlen. IV, p. 125.
44 — *Thies:* Mitteilungen aus d. Grenzgebieten d. Med. u. Chirurg. IX Bd. N. 5. 1905, p. 694
45 — *Uhthoff:* Sitzungsber. d. Oph. Gesellsch. Heidelberg, 1905.
46 — *Walkhoff:* Photogr. Rundschau, 1900.

THEME 5 — CONSTITUTION DES ALBUMINOÏDES ET EN PARTICULIER DES NUCLÉINES

(Constitution des albuminoïdes et des nucléines)

Par M. le Prof. CHARLES LEPIERRE (Coïmbre)

I — Matières albuminoïdes

Le problème de la constitution des matières albuminoïdes — base de tout édifice cellulaire — n'est pas encore résolu. De nombreux travaux y ont été toutefois consacrés: les noms de mon illustre maître Schützenberger d'une part, celui de *Kössel* de l'autre, représentent les deux écoles, les deux méthodes en présence. Malheureusement la tâche est complexe et le doute planera longtemps encore.

Kössel [1] a dit «que pour construire un système d'albuminoïdes qui nous donnera une conception de leurs rapports chimiques et biologiques il faudra le travail de plusieurs générations de savants». On ne peut nier cependant l'intérêt capital, pour le biologiste, de la connaissance de la constitution de ces corps.

Les molécules protéiques ont une structure extrêmement compliquée, parce que les actes biologiques qu'elles ont à remplir sont nombreux et compliqués.

C'est à Schützenberger que revient l'honneur d'avoir, le premier, tenté de jeter quelque lumière sur la question: pendant près de 20 ans (1874 à 1892) avec une remarquable tenacité ce savant s'y est adonné. Au moment où il commençait ses études on ne savait rien de la constitution des substances albuminoïdes. Ces corps ne cristallisent pas; ils ne se volatilisent pas sans décomposition et échappent pour cela même aux procédés employés pour la détermination des poids moléculaires; de plus leur instabilité est extrême; les moindres influences modifient leurs propriétés. L'étude de ces corps est donc rebelle à l'expérimentateur.

Schützenberger a appliqué aux substances albuminoïdes une méthode qui déjà entre les mains de l'illustre Chevreul avait donné la clef de la constitution des corps gras. L'œuvre de Schützenberger peut se comparer à celle de Chevreul. Comme ce der-

---

[1] *Kössel* — Conférence à la Société Chimique de Paris — 30 mai 1903, in Bulletin.

nier, il a recours à l'emploi des bases énergiques comme agent d'hydratation; il traite méthodiquement à 100° — 150° — 200° les albuminoïdes par la baryte. Il fait une étude détaillée des produits de dédoublement. En appliquant sa méthode aux substances protéiques les plus importantes, Schützenberger est arrivé à la conclusion que ces corps sout des *uréides complexes*. Prenons, par exemple, l'albumine de l'œuf; chauffée avec 3 ou 4 fois son poids de baryte cristallisée on obtient, pour 100 parties d'albumine: 1° du carbonate de baryum dont le poids correspond à 2,74 % de CO^2; 2° de l'oxalate de baryum correspondant à 7,50 % d'acide oxalique; 3° de l'ammoniaque libre (4,98 %, ou 4,1 d'azote), soit le $\frac{1}{4}$ de l'azote total de l'albumine; 4° de l'acide acétique (4,8 % du poids de l'albumine); 5° un *résidu fixe* dont le poids est de 97,5 % du poids d'albumine et qui contient 3,5 % de tyrosine, substance qui démontre l'existence d'un noyau aromatique dans l'albumine. Les poids d'acide carbonique, d'acide oxalique, d'ammoniaque, sont constants pour une certaine substance albuminoïde et atteignent, quoiqu'en ait dit Etard, une limite qui n'est plus dépassée [1] ainsi que nous avons eu l'occasion de le vérifier. — Les poids de CO^2 et d'acide oxalique varient d'un albuminoïde à l'autre, mais on observe que pour chaque molécule de ces deux acides (au moins pour les albuminoïdes animaux) il se forme toujours 2 molécules d'ammoniaque. La somme des poids des corps obtenus dans l'hydratation des albuminoïdes est évidemment supérieur à 100 % et atteint, dans le cas de l'albumine, 117,59 %; il y a donc eu fixation de plus de 17 % d'eau, comme le prouvent les rapports de l'hydrogène et de l'oxygène.

Le *résidu fixe* qui forme la masse principale des produits résultant de l'hydratation peut être représenté par la formule générale $C^nH^{2n}Az^mO^{2m}$ et étudié complètement on y trouve surtout des corps du type $C^nH^{2n}AzO^2$ ou $C^nH^{2n}Az^2O^4$ dans lesquels *n* varie de 4 à 9; ces corps sont cristallisables. La composition du *résidu fixe* varie toutefois selon que l'hydratation a été faite à 100°, 150° ou 200°.

---

(1) Schützenberger a bien démontré ces faits dans ses nombreux mémoires, publiés aux C. Rendus de l'Académie des Sciences et aux Annales de Physique et de Chimie. J'ai appliqué sa méthode dans plusieurs travaux :

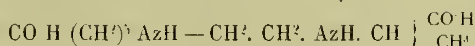
Lepierre: *Mucine nouvelle* extraite d'un kyste ovarien (C. R. Acad. Sciences — Paris et B. Sté chimique — 1898).

Les *glucoprotéines*, comme nouveaux milieux de culture chimiquement définis pour l'étude des microbes (C. R. Acad. Sciences 1901 — Journal de Physiologie et Pathologie Générale, 1903.

A 100°, en plus de la tyrosine, le résidu est surtout formé de *glucoprotéines* α $C^n H^{2n}Az^2O^4$ (n = 7 à 11) et par des dileucéines, de formule générale $C^n H^{2n}Az^2O^4$ (n = 9 et 10).

A 200° l'hydratation est plus profonde: les glucoprotéines α sont dédoublées en amides plus simples et le résidu se trouve alors formé: 1° de tyrosine; 2° de *leucines* $C^n H^{2n+1}AzO^2$ (dont le type est la *leucine ordinaire* ou acide amidocaproïque $AzH^2.C^5H^{10}.CO^2H$]; 3° par des glucoprotéines β, non dédoublables; 4° par des acides hydroprotéiques $C^mH^{2m}Az^2O^5$ (m = 8 à 10) et 5° par des acides protéiques $C^mH^{2m-2}Az^2O^5$ (m = 6 à 8).

L'acide hydroprotéique, où m = 10, $C^{10}H^{20}Az^2O^5$, chauffé avec un réducteur, le zinc en poudre p. ex., donne du *dihydropyrrol* C^4H^7Az dont la constitution est connue; les acides hydroprotéiques proviennent du reste de l'hydratation des glucoprotéines α; on arrive ainsi, de proche en proche, à établir la constitution des glucoprotéines α et β et des dileucéines. La glucoprotéine α en C^{11} aura pour constitution ($C^{11}H^{22}Az^2O^4$):



$$CO^2H\,(CH^2)^5\,AzH - CH^2.\,CH^2.\,AzH.\,CH \begin{cases} CO^2H \\ CH^3 \end{cases}$$

Si l'on fait entrer dans la constitution de l'albumine, comme l'a fait Gautier [1], une molécule de *tyrosine*, qui apparaît presque toujours lors du dédoublement, on obtient le schéma hexagonal de Gautier qui rappelle celui de la benzine, ou mieux de l'hexahydrobenzine dans laquelle les H sont partiellement remplacés par des radicaux acycliques, analogues aux glucoprotéines, dileucéines, qui, on l'a vu, sont des *produits constants* du dédoublement des substances protéiques.

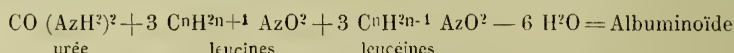
Les principaux matériaux que l'analyse avait découverts parmi les produits de dédoublement, trouvent leur place dans les formules de constitution des substances albuminoïdes, telles que Schützenberger les envisage.

Pour ce savant, les substances albuminoïdes ne différeraient les unes des autres, non pas par la nature intime des produits de dédoublement, qui conservent tous le même air de famille, mais leur présence en plus ou moins grande quantité ou par l'absence de quelques-uns (la tyrosine, par exemple) ce qui évidemment influe sur le poids de la molécule et sur l'ensemble de leurs propriétés.

---

[1] — *Gautier* — Chimie biologique — Paris.

Enfin Schüzenberger a cherché à donner lui-même une preuve du bien fondé de ces conclusions en réalisant pour la première foi la synthèse d'une substance répondant aux principaux caracteres des substances protéiques. Pour cela il chauffe à 128° un mélange *d'urée*, de *leucines* et de *leucéines* (qui dérivent de *l'hydratation* des substances albuminoïdes) avec de l'anhydride phosphorique qui agit comme déshydratant:



$$CO\,(AzH^2)^2 + 3\,C^nH^{2n+1}\,AzO^2 + 3\,C^nH^{2n-1}\,AzO^2 - 6\,H^2O = \text{Albuminoïde}$$

urée — leucines — leucéines

La constitution des albuminoïdes, telle que Schützenberger l'envisage, a été adoptée par des savants qui avaient toute autorité pour le faire: Gautier, p. ex., se base sur les travaux de Schützenberger pour établir ses belles et fécondes théories du processus de la désassimilation des substances protéiques dans l'organisme ([1]) et c'est à l'aide des formules de Schützenberger que Gautier explique la formation des bases que les cellules élaborent: leucomaïnes névriniques, créatiniques, xanthiques.

Toutefois les travaux de Schützenberger n'ont pas été sans soulever des critiques: on a reproché à la méthode barytique d'être trop énergique et de détruire trop violemment l'édifice moléculaire albuminoïde. On a soutenu aussi que les corps amidés, isolés par S., pouvaient produire indéfiniment de l'ammoniaque par chauffage avec la baryte, ce qui tirerait toute valeur à l'existence des groupes *carbamide* et *oxamide* dans la molécule albuminoïde. On a enfin mis en doute la nature protéique du corps obtenu par S., par voie de synthèse, en se basant sur ce que les réactions colorées, que les matières albuminoïdes produisent, caractérisent simplement les *groupements* que ces substances contiennent et peuvent s'obtenir tout aussi bien avec un simple mélange de biuret, d'indol et de tyrosine.

On ne saurait nier que ces remarques et critiques expriment peut-être la vérité, mais personne ne l'a jusqu'à présent démontré expérimentalement. Il se peut fort bien, comme le dit si élégamment le professeur espagnol Carracido ([2]), que la baryte employée par S. ne soit pas le *bistouri*, mais bien la hache qui agit sur l'organisme chimique des molécules protéiques,

---

([1]) *Gautier*— Chimie Biologique — Paris.
— » — Chimie de la cellule vivante — Paris.
— » — Les toxines — Paris.
([2]) *Carracido*— Tratado de quimica biologica. Madrid, 1903

Voyons donc maintenant si la méthode de *Kossel* que l'on oppose à celle de S. est exempte de défauts et si son emploi résout le problème de la constitution des albuminoïdes.

L'éminent professeur Kössel et ses élèves ont abordé la question qui nous occupe non pas d'une manière qui diffère, non pas tant, à notre avis, par la méthode, que par les matières premières soumises à l'examen. La méthode est en effet une méthode d'hydratation comme celle de S.; la seule différence c'est qu'au lieu d'employer une base énergique on emploie un acide minéral concentré, énergique aussi (l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique à 20 ou 25 %). Les deux méthodes sont hydrolysantes et elles doivent conduire sinon à des corps identiques, du moins très voisins. Entre les deux procédés, il n'y a pas plus de différence qu'entre la transformation analytique de l'azote organique en ammoniaque par la méthode de Wille et Warentrapp (à la chaux sodée) ou par la méthode de Kjeldahl (à l'acide sulfurique.) La différence de point de départ implique aussitôt la différence de séparation subséquente des corps qui résultent de l'hydratation. Alors que S. a simplement recours (après élimination de la baryte et dosage de quelques corps) à l'emploi de dissolvants neutres (eau, alcool, éther), Kössel sépare les bases par leur précipitation par certains réactifs (acide phosphotungstique, etc.) et séparation par cristallisation fractionnée de sels doubles.

En appliquant sa méthode, Kössel a reconnu l'existence d'un groupe constant de bases à 6 atomes de carbone qu'il appelle *bases hexoniques* (lysine, arginine, histidine), corps basiques qui existeraient dans tout édifice albuminoïde, parce qu'on les retrouverait en grande quantité dans les *protamines* ou *albuminoïdes embryonnaires*, dérivés des spermatozoïdes, et que Kössel considère comme les albuminoïdes les plus simples.

La première protamine connue a été celle de Miescher qui l'a isolée en 1874 des testicules du saumon; plus tard Kössel a retrouvé des corps basiques analogues dans les testicules du hareng et de l'esturgeon. Soumises à l'hydrolyse sulfurique elles se dédoublent en *lysine* ($C^6H^{14}Az^2O^2$), arginine ($C^6H^{14}Az^4O^2$), histidine ($C^6H^9Az^3O^2$). Comme ces corps se retrouvent lors de l'hydrolyse sulfurique de tous les albuminoïdes (quoique quelquefois en très petite proportion), Kössel en conclut que les protamines (qui en produisent de grandes quantités) ne doivent pas être considérées comme de simples bases, mais comme *albumines les plus sim-*

ples, ce qui serait d'accord avec le rôle physiologique des éléments organisés (spermatozoïdes) où on les trouve. Les cellules reproductrices femelles ne peuvent servir, selon Kössel, pour l'obtention de protamines, à cause des matières nutritives qui les accompagnent.

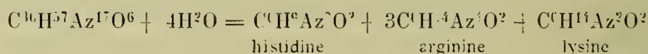
Les principales protamines signalées ont été d'abord la *salmine*, la *clupéine*, la *cycloptérine*, la *sturine*.

Remarquons que les protamines n'existent pas libres dans les spermatozoïdes, mais combinées aux *acides nucléiques*, à l'état de *nucléines*. Les protamines sont solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool et l'éther, lévogyres; elles donnent la réaction du biuret. L'hydrolyse ménagée (acide sulfurique étendu) les transforme en *protones* (analogues aux peptones); en prolongeant l'hydrolyse à chaud on obtient les bases hexoniques ci-dessus indiquées.

La trypsine conduit aux mêmes résultats.

Les bases hexoniques peuvent se combiner aux albumines pour former des corps très semblables aux *histones* (corps intermédiaires entre les protamines et les albuminoïdes ordinaires).

Voici par exemple l'équation de dédoublement de la *salmine*.



Selon Kössel les diverses substances albuminoïdes différeraient entre elles par la variété plus ou moins grande de radicaux secondaires, qui se fixeraient sur le noyau hexonique fondamental, en en modifiant peu à peu le caractère basique, et comme ces bases hexoniques se rattachent aux *hydrates de carbone* en C^6 *(hexoses)* ceux-ci doivent donner origine aux bases hexoniques et par conséquent le squelette, pour ainsi dire, de tout édifice albuminoïde. Enfin la fonction chlorophylienne étant la source première des hydrates de carbone, on voit de suite l'enchaînement graduel que la théorie de Kossel permet d'envisager.

Revenons aux *protamines* et aux bases hexoniques qui en dérivent. Kössel, après avoir affirmé que les protamines (clupéine) se dédoublaient en les 3 bases plus haut citées, soutient aujourd'hui que quelques-unes, la clupéine, p. ex., donnent seulement de *l'arginine* qui serait aussi *la plus importante des bases hexoniques*. Dans cette *clupéine*, Kössel a reconnu, jusqu'en 1903, l'existence de 3 radicaux:

1° un radical *monoamidé* (acide amidovalérique);

2° un radical *diamidé* (acide diamido-valérique);

3° un radical qui donne de *l'urée.* On sépare ces radicaux par l'eau de baryte bouillante. Le radical générateur d'urée est l'*arginine* (combinaison de l'*urée* et de l'acide diamido-valérique). Il y a non seulement plusieurs molécules d'*arginine* par molécule de protamine, mais les protamines seraient encore plus complexes et formées par la liaison de groupes primaires que Kössel appelle *protones* et dont j'ai parlé plus haut. Kössel dit textuellement (1):

Qu'on se figure donc la protamine composée d'un nombre inconnu de chaînons, c'est-à-dire les *protones,* combinées à elles-mêmes, et dont chacun est formé par l'union de 3 groupes: le groupe générateur de l'urée, l'acide diamido-valérique et l'acide monoamido-valérique. Le mode de liaison de ces complexes n'est pas encore suffisamment élucidé.

Ceci pour la *clupéine* qui était alors considérée comme la plus simple des protamines.

La *sturine,* en plus de l'arginine, renferme de l'histidine et de la lysine. L'*histidine,* peu connue encore, serait un dérivé *pyrimidique*; la lysine est un acide *diamido-caproïque* (homologue de l'acide diamido-valérique).

La *cycloptérine* est même fort compliquée: elle renferme de l'arginine et trois acides monoamidés (la tyrosine, le scatolglycine et peut être l'acide monoamido-valérique).

Cette protamine donne la réaction du biuret et celle de Millon, ce qui démontre la présence d'un noyau aromatique (elle donne en effet 8 $^0/_0$ de tyrosine). Mais la *clupéine* elle-même serait encore plus compliquée qu'on ne l'avait cru au début: Kössel, reprenant l'étude de l'hydrolyse de ce corps, y découvre récemment (1904) en plus de l'arginine et des corps signalés plus haut: de *l'acide pyrollidine α carbonique,* etc. Abderhalden (1904) y trouverait même en plus de ce corps de *l'alanine,* de la *leucine,* de *l'acide aspartique,* de la *phenylalanine* (?), etc, c'est-à-dire les *groupements les plus importants que Schützenbezger a précisément trouvés dans le dédoublement des albuminoïdes ordinaires!*

Les choses ne sont donc pas, même avec les protamines, aussi simples que Kössel l'avait pensé au début de ses travaux.

Quoi qu'il en soit, d'après Kössel, tandis que les *protamines les plus simples* renfermeraient surtout des *dérivés diamidés* et

(1) Conférence à la Société Chimique.

des bases, à mesure que l'on se rapproche des albumines ordinaires, la multiplicité des *acides monoamidés* augmenterait de plus en plus; dans les protamines les plus simples, l'arginine (partie basique) atteint 82 à 84 % du poids de la molécule; dans les protamines plus complexes (cycloptérine) elle descend à 62 % et dans les albumines ordinaires de 40 à 4 %. Les travaux de l'école de Kössel *dans ce sens* sont en ébauche.

Nous ajouterons que la même école a retrouvé (Fischer), dans les produits de dédoublement par l'acide sulfurique, le glycocolle, l'alanine (acide amido-propionique), l'acide amido-butyrique, depuis longtemps isolés par Schützenberger des produits de dédoublement par la baryte.

Par la méthode acide, appliquée aux divers albuminoïdes, on a retrouvé les acides diamidés (diamido-valérique ou ornithine et diamido-caproïque ou lysine). Remarquons que ces corps sont fort semblables aux *glucoprotéines* α de Schützenberger.

De même les dérivés *pyrolliques*, retrouvés par Fischer, avaient déjà été indiqués par S.; de même pour la *leucinimide*, indiquée aussi dans l'attaque par la baryte à 100°.

Kössel résume ainsi lui-même ses travaux et ceux de son école:

1.° que la molécule des albumines complexes est composée d'un grand nombre de fragments différents, représentés par leurs produits de dédoublement;

2.° que la quantité relative de ces produits varie selon l'espèce de l'albumine soumise au dédoublement;

3.° qu'il existe dans les organismes un groupe de substances, nommées *protamines,* qui ne contiennent que 3 ou 4 de ces complexes.

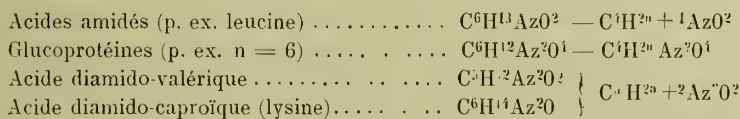
Kössel suppose enfin qu'il existe dans les organismes des intermédiaires entre les protamines et les albumines ordinaires et qu'on arrivera à les découvrir (par exemple, certains albuminoïdes ne renferment pas ou presque pas de tyrosine, la gélatine, par ex.; d'autres presque pas de glycocolle, d'alanine, de lysine, etc.).

Enfin, appliquant les mêmes vues aux albuminoïdes de dédoublement sous l'influence des ferments solubles (albumoses, propeptones, peptones), Kössel les rapproche des *protones:* de même que l'union de l'arginine avec quelques acides amidés donne des *protones* qui s'unissant à leur tour donnent les *protamines,* de même l'union de l'arginine avec un grand nombre de complexes donnerait les *albumoses,* dont l'union donnerait les *albumines ordinaires.*

L'examen critique et comparé des travaux de Schützenberger et ceux de Kössel nous conduit à un certain nombre d'observations:

Etudions d'abord les produits fournis par l'une et l'autre méthode: on y retrouve les mêmes groupes ou des groupements voisins, ce qui du reste était à prévoir, car les deux méthodes sont, au point de vue chimique, fondamentalement les mêmes. En effet, Kössel, étudiant les *protamines* qu'il considère comme les albumines les plus simples, y retrouve: des groupes GÉNÉRATEURS D'URÉE, des acides *monoamidés* et *diamidés;* de l'*arginine* qui est elle-même une combinaison de l'urée et de l'acide diamido-valérique; d'autres protamines donneraient en plus de la *lysine* (acide diamido-caproïque), de l'*histidine* (qui serait un dérivé pyrimidique), de la *tyrosine*, des dérivés du *scatol.*

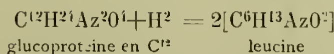
Mais ces corps eux-mêmes, ou des corps ayant avec eux les plus intimes analogies de constitution, ont été isolés par Schützenberger; cet auteur a signalé la présence constante de l'urée, comme Kössel signale la présence constante de l'arginine, génératrice d'urée; Schützenberger a signalé aussi les acides *monoamidés*, les dérivés du *pyrrol*, la *tyrosine* (noyau aromatique), etc. Il ne signale pas, il est vrai, les acides diamidés, mais il décrit les *glucoprotéines* α comme produits constants et abondants des albumines ordinaires. Or, tous ces corps appartiennent à des séries voisines:



Acides amidés (p. ex. leucine)	$C^6H^{13}AzO^2$	$— C^4H^{2n} + {}^4AzO^2$
Glucoprotéines (p. ex. n = 6)	$C^6H^{12}Az^2O^4$	$— C^4H^{2n}Az^2O^4$
Acide diamido-valérique	$C^5H^{12}Az^2O^2$	$C^nH^{2n} + {}^2Az^2O^2$
Acide diamido-caproïque (lysine)..... . ..	$C^6H^{14}Az^2O$	

Les rapports de ces 3 groupes sont les plus simples: les acides amidés et les acides diamidés (lysine, par ex.) ne diffèrent des glucoprotéines que par H en plus: l'hydrogénation doit donc fournir des *acides mono et di-amidés.* En effet:

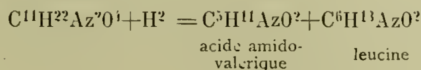
1.°



$$C^{12}H^{24}Az^2O^4 + H^2 = 2[C^6H^{13}AzO^2]$$

glucoprotéine en C^{12} — leucine

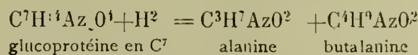
ou:



$$C^{11}H^{22}Az^2O^4 + H^2 = C^5H^{11}AzO^2 + C^6H^{13}AzO^2$$

acide amido-valérique — leucine

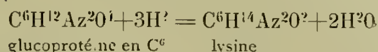
ou bien:



$$C^7H^{14}Az^2O^4 + H^2 = C^3H^7AzO^2 + C^4H^9AzO^2$$

glucoprotéine en C^7 — alanine — butalanine

2.°



$$C^6H^{12}Az^2O^4 + 3H^2 = C^6H^{14}Az^2O^2 + 2H^2O$$

glucoprotéine en C^6 — lysine

Les équations précédentes résultent de recherches que je publierai bientôt.

Mais pourquoi Schützenberger n'a-t-il jamais obtenu par sa méthode la *lysine*, l'arginine, etc. et pourquoi Kössel et ses élèves n'ont-ils pas retrouvé les glucoprotéines ou rarement [1]? Cela tient à la méthode employée: la méthode de Hlasivetz est surtout réductrice; celle de Schützenberger est neutre ou peut être oxydante. Rien d'extraordinaire, par conséquent, qu'au lieu des *glucoprotéines* α on trouve *surtout leurs produits* de réduction.

Du reste l'étude de ces produits n'est pas des plus faciles surtout si l'on applique la méthode de Kössel. Celui-ci, en effet, a publié des résultats que, quelques mois plus tard, il devait luimême rectifier. C'est ainsi qu'après avoir annoncé que la clupéine se dédoublait [2] en histidine, arginine et lysine, il reconnaît [3] que l'histidine signalée était de l'arginine et que la lysine n'y existe pas! Remarquons en passant que la différence des teneurs en azote est de 5 % entre l'arginine (32 %) et l'histidine (27 %). Il nous faut donc être prudent avant d'accepter des conclusions trop hâtives.

Mais l'ensemble des travaux de Kössel et de son école doit être serré de plus près. Signalons rapidement qu'ils sont *basés surtout sur l'étude des protamines*. Or, on n'a guère décrit avec quelques détails, du reste bien vagues, que quelques protamines dont les plus importantes sont la salmine, la clupéine, la sturine, la cycloptérine. La salmine serait même, d'après Kössel (1901), identique à la clupéine.

Il ne resterait que 3 protamines bien étudiées, qui, entre parenthèses, ont toutes été *extraites de lo laitance de poisson*. Il est fort étrange que Kössel ait cherché à édifier tout un système de constitution des matières protéiques sur un produit aussi complexe que le sperme et que pour cela il ait eu recours, presque exclusivement, à celui des poissons! Seule la facilité relative avec laquelle on peut se procurer la laitance peut expliquer le fait; mais de là à admettre, comme le fait Kössel, *à priori que*

---

(1) C'est ainsi que Siegfried (1891—Bul. Sté Chimique p. 501) a obtenu une glucoprotéine (C^4H^2 Az O^2) en même temps que de la lysine dans le dédoublement de la caséine par l'acide chlorhydrique et l'étain.

(2) Bul. Sté Chimique 1899. Mém. étr. p. 246.

(3) » » » 1899. » » p. 681.

les principes basiques trouvés dans les spermatozoïdes des poissons représentent les albuminoïdes les plus simples, il y a tout un monde. Car les raisons de Kössel en faveur de la nature albuminoïde des protamines sont des plus précaires. En effet, au point de vue embryogénique la classe des poissons représente un degré fort élevé dans l'échelle animale. De plus le sperme et les albuminoïdes qu'il renferme doivent être fort complexes étant donné le rôle étiologique de ces cellules. Les œufs des mêmes poissons renferment des albuminoïdes ordinaires, très complexes, et l'on ne peut y invoquer la présence d'aliments de réserve ; c'est ce qui semble ressortir des recherches de Hugounenq (1904). Cet auteur, en étudiant les œufs de poissons (hareng) dont le sperme fournit la clupéine, a isolé une substance albuminoïde correspondant à 80 °/₀ du poids des œufs privés d'eau et de sels; cette *clupéovine* a tous les caractères des albumines ordinaires. Son hydrolyse sulfurique fournit seulement 5 °/₀ de bases hexoniques (dont 2,7 °/₀ d'arginine); le reste est formé de dérivés amidés (leucine, etc.) et produits humiques. Remarquons la différence immense qui sépare la protamine (produits sexuels mâles) des produits femelles: la prétendue simplicité des premiers est en opposition embryogénique avec la complexité des produits femelles.

Aussi pourquoi ne pas avoir eu recours plutôt aux albuminoïdes des animaux ou végétaux les plus simples (protozoaires ou bactéries)? Rappelons qu'Ivanoff a demontré que les albuminoïdes des bactéries et des champignons étaient des *nucléo-albumines* (¹). Nencki avait déjà décrit la *mycoprotéine*, espèce de globuline, comme étant la matière protéique principale des bactéries. On voit donc que, chez les êtres où la vie se manifeste par les phénomènes les moins complexes, les *albuminoïdes compliqués apparaissent déjà.*

Pourquoi avoir aussi mis systématiquement de côté les albuminoïdes des végétaux supérieurs, et, parmi ceux-ci, les albuminoïdes des organes de reproduction (comme Kössel l'a fait pour les poissons), albuminoïdes peut-être plus simples que les albuminoïdes des animaux supérieurs; les albuminoïdes végétaux diffèrent du reste profondément des albuminoïdes animaux (Fleurent, 1894. Méthode Schützenberger)?

(¹) Bul. Sté. Chimique 1903 — V. 3, p. 439

Kössel n'a étudié que tout récemment le sperme des mammifères (taureau) dans lequel Miescher [auquel on doit la découverte de la première protamine (1874)] ([1]) *n'a pas trouvé de protamine.*

De plus les protamines *sont toujours accompagnés d'autres leucomaïnes xanthiques* (sarcine, guanine, xanthine, adénine, etc.).

Pourquoi Kössel attache-t-il tant d'importance aux protamines du sperme des poissons qui sont, pour lui, le prototype des albuminoïdes et qu'il laisse dans l'ombre la *spermine* $(C^5H^{14}Az^2)^n$ dont la nature basique ne peut être mise en doute et qui existe cependant en GRANDE QUANTITÉ DANS LE SPERME DES MAMMIFÈRES d'où *Schreiner* l'a isolée en 1880?

Mais nous en devinons la raison: c'est une base non oxygénée dont le rapprochement avec les albuminoïdes eût été pour cela même impossible. Il n'en est pas moins vrai que *c'est un produit basique, comme les protamines des poissons, et qu'on la trouve en grande quantité dans des cellules semblables,* et qu'il y a autant de raisons à considérer cette base (extraite du sperme des mammifères) *comme prototype des matières albuminoïdes,* au lieu et place des protamines extraites du sperme des poisons!

La question se trouve condensée dans cette phrase de Gautier ([2]), qui se trouve au chapitre *leucomaïnes* de l'ouvrage cité: «On sait que le sperme humain et celui de la plupart des mammifères contient de la spermine et qu'on trouve dans les laitances de poissons diverses bases qu'accompagnent les corps xanthiques, en particulier la protamine de la laitance de saumon.»

Les protamines seraient donc de *simples leucomaïnes,* et rien n'autorise à les considérer comme des albuminoïdes, même *petits.*

Il serait à la rigueur facile à un esprit ingénieux d'établir un système analogue à celui de Kössel, basé sur la présence constante, par exemple, des dérivés xanthiques ou créatiniques dans les humeurs et tissus de l'organisme et d'attribuer à ces bases et même, en exagérant encore, à la simple urée, le privilège d'être l'albuminoïde le plus simple.

Par exemple on peut soutenir ceci: la *clupéine* qui est la plus simple des protamines, puisqu'elle ne donne que de l'arginine comme base hexonique, peut être considérée comme un dérivé de polymérisation de l'arginine (leucomaïne créatinique), de même que

---

([1]) Du saumon.
([2]) *Gautier* — Toxines, p. 297.

l'adénine (leucomaïne xanthique) est un pentapolymère de l'acide cyanhydrique.

De même, rien n'empêche de dire que *l'arginine*, seule base provenant du dédoublement des protamines les plus simples et qui se retrouve dans le dédoublement de tous les albuminoïdes, *peut également jouer le rôle d'albumine élémentaire, au même titre que la clupéine.*

Les arguments, que Kössel emploie pour dire que la clupéine est un albuminoïde, pourraient tout aussi bien servir pour soutenir, par exemple, que la *créatine* est aussi *une matière albuminoïde.* Car s'il est vrai que la base *clupéine* se dédouble par hydrolyse en corps à radicaux mono et diamidés et en un groupe générateur d'urée (arginine), il est également certain que la créatine donne, par hydrolyse avec l'eau de baryte, de *l'urée* et de la *sarcosine* (méthyl-glycocolle). Les analogies fonctionnelles entre la clupéine et la créatine sont donc évidentes, mais il ne viendrait à l'esprit de personne d'assimiler cette dernière à une *petite albumine !*

Nous ne voulons certes pas dire que le système de Kössel et de ses élèves repose sur des bases aussi imaginaires, mais tout en rendant hommage à leurs travaux nous pensons que la généralisation des expériences faites sur les *protamines de poissons* sont trop hardies. Il est beaucoup plus simple de considérer les protamines, comme on l'avait fait avant Kössel, comme des *bases organiques ;* n'ont-elles pas en effet les caractères généraux des alcaloïdes? Ne peut-on pas les considérer, comme l'a décrit Gautier [1], comme de *simples leucomaïnes*; d'abord les protamines sont toujours accompagnées de *corps basiques* aussi, auxquels personne ne nie la nature leucomaïnique.

Pour nous, qui partageons la manière de voir de Gautier, nous considérons les protamines comme des *leucomaïnes*, c'est-à-dire ces substances basiques qui existent dans l'organisme et qui résultent du dédoublement des albuminoïdes ordinaires. «Les leucomaïnes se forment dans chaque cellule aux dépens des matières albuminoïdes qui ne sauraient fonctionner sans les produire». Les leucomaïnes varient avec les différents organes et tissus; il est naturel que celles que l'on rencontre dans les spermatozoïdes de poissons soient différentes de celles que l'on rencontre dans les

(1) *Gautier* — les Toxines — Paris.
— Chimie de la cellule vivante.

muscles, par exemple. Leur origine pour nous est la même : ce sont des alcaloïdes physiologiques. Ce sont notions dont Kössel n'a pas tenu compte en établissant sa doctrine. C'est cependant la plus simple manière d'envisager les protamines. Car il sera difficile à un esprit critique et indépendant d'accepter que les corps basiques exclusivement extraits, pour ainsi dire, du *sperme de poisson (!)* sont des *petits albuminoïdes*. Et comme preuve Kössel se base surtout sur l'apparition constante, en dernière analyse, d'une seule substance chimique, *l'arginine,* quand on soumet les divers albuminoïdes à l'action de l'acide sulfurique. Pour la même raison tous les corps générateurs d'urée, d'acides monoamidés, etc., devraient rentrer dans la classe des albuminoïdes. Kössel n'a tenu aucun compte des caractères généraux des albuminoïdes, tels que nous les connaissons. Aussi sentant qu'il est impossible de faire accepter par les physiologistes et chimistes que les protamines *sont des albuminoïdes*, insiste-t-il «sur la nécessité qui pour lui s'impose *d'étendre le sens chimique du mot albuminoïde* en y faisant entrer les protamines» ([1]).

Cette conception qui tendrait à élever au rang d'albuminoïde une simple leucomaïne trouve une grande opposition comme on pouvait le prévoir. C'est ainsi qu'en Allemagne même des savants de la valeur de Hofmeister, Loew, Hammarsten, auxquels les questions qui nous occupent sont familières, s'élèvent contre cette prétention qu'ils appellent «*une déviation regrettable du sens classique de* CETTE DÉNOMINATION» Nous sommes exactement du même avis. Nous regrettons que l'on se soit laissé entraîner par les théories de Kössel qui manquent de base physiologique et chimique.

Nous avons plus haut critiqué le point de départ *(laitance de poissons)* qui se trouve à la base de la théorie de Kössel ; nous avons indiqué quelles auraient pu être les autres sources de substances albuminoïdes, où on pouvait peut-être admettre la présence de molécules plus simples. Cela du reste ne veut pas dire que nous croyons que la solution du problème soit dans l'étude des substances extraites de bactéries ou de protozoaires.

En effet, si on admet l'hypothèse de la spécificité cellulaire, c'est-à-dire que dans une cellule mère (œuf) il existe des groupements divers qui grâce aux successives bipartitions se cataloguent en différents groupes cellulaires, il faut admettre que la composition de l'œuf est beaucoup plus complexe que la composition particu-

(1) Revue générale des sciences, 19 janvier 1905 — *Lambling*.

lière de chacun de ces groupes cellulaires. La substance d'un spermatozoïde doit donc être très compliquée, puisqu'elle doit renfermer le germe de toutes les autres substances chimiques qui plus tard formeront les divers organes et exécuteront les diverses fonctions.

D'un autre côté, une amibe, par exemple, *se nourrit*, *se contracte* et *se reproduit*; elle a donc en miniature toutes les fonctions d'un animal supérieur et si on admet que la diversité de fonctions dépend de la diversité chimique il y aura chez un protozoaire, en une seule cellule, autant d'aggrégats chimiques que de fonctions. La substance d'un protozoaire peut donc être aussi complexe que celle d'un animal supérieur. Mais un muscle, par exemple, ne peut vivre isolé du corps de l'animal, il lui manque donc certains groupes fonctionnels qui doivent exister dans l'œuf et rendent celui-ci plus complexe. Il ne faut oublier du reste combien ces questions sont délicates par les propriétés que la vie communique aux albuminoïdes.

Les albuminoïdes vivants sont sûrement plus complexes que les albuminoïdes *non vivants*. Dans cet ordre d'idées ne serait-il donc pas préférable d'avoir recours à l'albumine du blanc d'œuf de poule, par exemple, substance sans aucun doute non vivante, comme S. l'avait fait?

Il nous semble donc que la constution des matières albuminoïdes telle que Kössel l'envisage est loin d'être résolue. Sa méthode manque de base chimique, physiologique, embryogénique. Jusqu'à présent, les résultats acquis par cette méthode sont inférieurs à ceux obtenus par S. Kössel ne nous a pas encore donné de schème d'ensemble, même pour les plus simples des albuminoïdes, même pour la plus simple de ces protamines qui est, on l'a vu, très complexe. Les travaux de Kössel et de son école ne peuvent pour le moment prétendre à remplacer par des données nouvelles ce que S. nous avait appris sur la constitution des matières albuminoïdes, dont l'éminent professeur Gautier a su tirer des déductions si importantes.

Mais au lieu d'attaquer le problème par l'analyse on peut peut-être aborder la question indirectement par voie de synthèse.

C'est ce que j'ai tenté de faire (1). Les microbes ont des exi-

---

(1) Les *Glucoprotéines comme milieux de culture chimiquement définis pour l'étude des microbes*.—C. Rendus de l'Académie des Sciences—1901.—Journal de Physiologie et Pathologie générale, 1903.

gences nutritives quelquefois difficiles à satisfaire; leur protoplasma renferme au moins une douzaine d'éléments (carbone, hydrogène, azote, oxygène, phosphore, etc.); tous ces éléments nutritifs peuvent leur être facilement fournis, dans les bouillons de culture par des composés simples (eau, hydrates de carbone, sels divers), la difficulté est beaucoup plus grande pour *l'azote;* cet élément indispensable à toute cellule vivante peut leur être offert sous la forme de nitrates, de sels ammoniacaux, d'amines et d'amides plus ou moins complexes ou enfin les substances protéiques. Mais l'expérience a démontré depuis longtemps déjà que peu nombreux sont les microbes qui peuvent assimiler l'azote des nitrates ou des sels ammoniacaux, minéraux (que les végétaux supérieurs assimilent si bien); seules les levures et moisissures les acceptent (liquide de Raulin, par exemple).

Quelques bactéries saprophytes poussent dans les milieux où l'azote provient de sels ammoniacaux organiques; mais les micro bes pathogènes en général n'y poussent pas. Parmi les composés azotés plus complexes on a essayé l'urée, l'asparagine (liquides d'Onchmisky, de Fraenkel, d'Arnaud et de Charrin, etc.); mais la plupart des microbes pathogènes ne s'y cultivent pas.

Les bactériologistes en sont donc réduits à l'emploi des substances albuminoïdes, dont l'introduction dans les bouillons de culture rend très difficile, si ce n'est impossible, l'étude chimique des toxines microbiennes, ferments, substances solubles, etc. Aussi la solution du problème était-elle à l'ordre du jour et intéressante.

J'ai été conduit à la solution du problème dans le sens le plus large, non par hasard, mais à la suite de considérations théoriques qui se rattachent précisément à la constitution des albuminoïdes. Les travaux de Gautier nous ont appris d'une manière générale quels sont les termes successifs de la régression dans l'organisme des substances protéiques: de l'albumine à l'urée. Mais la préparation en grand de ces leucomaïnes et uréides plus ou moins complexes, pour les nécéssités des cultures microbiennes, est fort longue et j'ai de plus observé que les milieux ainsi obtenus n'avaient qu'une faible valeur nutritive.

J'ai pensé que si les idées de S. sur la constitution des matières albuminoïdes étaient exactes et si dans l'hydratation ménagée de ces substances, par sa méthode, le phénomène principal *était un phénomène d'hydratation,* semblable à la saponification des corps gras, les fragments moléculaires résultant de ce dédou-

blement, *bien qu'ayant perdu tout caractère protéique,* conservaient toutefois une parenté, un air de famille si l'on veut, avec les albuminoïdes primitifs, de même que la glycérine $C^3H^5.(OH^3)$ et les acides gras $C^nH^{2n}O^2$, tout en n'étant pas des corps gras, ont conservé des radicaux identiques à ceux-ci et sont susceptibles de réformer des corps gras par éthérification. Or il se trouve que les premiers termes du dédoublement des albuminoïdes (à 100°) sont formés de 75 à 90 °/₀ de *glucoprotéines* α de S., $C^nH^{2n}Az^2O^4$.

Ces corps cristallisent, ils sont solubles dans l'eau et l'expérience m'a prouvé que *l'azote fourni exclusivement* par ces corps était facilement *assimilé* par presque tous les *microbes pathogènes ou non; alors que l'azote de toute autre provenance (sauf celui des albuminoïdes eux-mêmes)* n'est pas assimilé par ces germes (1).

En un mot, les microbes trouvent dans l'azote des glucoprotéines un aliment de facile assimilation, avec lequel ils élaborent normalement leurs tissus, et cela parce que les glucoprotéines sont des corps qui renferment *les radicaux préexistant très probablement dans les albuminoïdes*, qui leur ont donné naissance et qui se retrouvent dans les albumines des protoplasma, car *toutes les albumines donnent des glucoprotéines*. J'en conclus donc que mes expériences sont une démonstration biologique de l'exactitude des conclusions de S. sur la constitution des matières albuminoïdes.

Mes recherches sur l'emploi des glucoprotéines pour la culture générale des microbes en l'absence de toute albumine ont reçu une pleine confirmation, non seulement par les travaux du prof. Fonseca, de notre Laboratoire (2), mais tout récemment dans un important travail d'ensemble, sur la même question, dû au dr. Armengaud (3), du laboratoire du prof. Courmont, à l'Université de Lyon. Cet auteur a préparé lui-même les glucoprotéines et a répété mes expériences; ses conclusions confirment pleinement mes recherches et il reconnaît que le milieu de Lepierre est le seul qui convienne à la culture des microbes pathogènes, qui sont les plus exigeants. Dans le même ordre d'idées Czapek (4), étudiant systématiquement les diverses sources d'azote

---

(1) Les produits de dédoublement obtenus à 200° par la méthode de S. sont moins nutritifs, ce qui tient naturellement à ce qu'ils s'écartent plus de la molécule protéique primitive.

(2) *Dr. A. Fonseca* — La Peste — 1901.

(3) *Dr. Maurice Armengaud*—Les milieux chimiquement définis en bactériologie—Les glucoprotéines α — 1905.

(4) *Czapek*—Recherches sur l'assimilation de l'azote et la formation de l'albumisme, chez les moisissures (in Journal de Physiologie et de pathologie générale, 15 mars 1904)

organique, reconnaît l'importance considérable du groupement CH^2AzH^2 comme source d'azote; remarquons que les glucoprotéines renferment des groupes CH^2 et AzH^2, ce qui confirme aussi mes travaux.

A l'aide des glucoprotéines α qui sont des fragments de la molécule albuminoïde, que l'action hydratante de la baryte détache, nous reconstruisons donc les nouveaux albuminoïdes que la cellule microbienne renferme.

Si le phénomène était différent de ce que S. suppose, si ces fragments n'avaient plus aucun rapport avec l'albumine qui leur a donné naissance ou en étaient trop éloignés, il ne reste aucun doute que leur emploi comme source d'azote chez les êtres monocellulaires n'aurait plus le caractère de généralité qu'on observe et dont nous avons donné la démonstration.

L'action de l'aldéhyde formique ([1]) peut encore servir d'argument indirect en faveur de la constitution des albuminoïdes telle que S. la conçoit. Sous l'influence du méthanal les albuminoïdes solubles se condensent et se déshydratent avec fixation d'un ou plusieurs groupes CH^2; les produits obtenus conservent l'allure et la constitution générale des albuminoïdes primitifs, quoique de poids moléculaire plus élevé; ce phénomène présente d'intimes analogies avec celui d'une régression progressive des peptones et albumines vers les albuminoïdes primitifs; le réactif transforme successivement les peptones vraies en produits deutéro-albumosiques; ceux-ci en corps répondant aux réactions des protalbumoses; ces derniers enfin en corps insolubles présentant les plus grandes analogies avec les albumines coagulables à poids moléculaires élevés.

II — Constitution des Nucléines

Pour comprendre facilement la question ci-dessus, il nous faut classer d'abord les substances albuminoïdes en un certain nombre de groupes. Nous citerons la classification de Gautier, un peu ancienne déjà, et la classification de Carracido, plus moderne, qui repose en partie sur les données de Kössel, et qui nous semble être la meilleure que nous possédons.

([1]) *Lepierre.* Action de l'adéhyde formique sur les matières albuminoïdes. Transformations des peptones et albuminoses en produits de régression albuminoïdes. — C. rendus Académie des Sciences; 20 mars 1899. Bulletin de la Société chimique, 1899. p. 729.

Classification de Gautier

Les matières albuminoïdes peuvent se diviser en 4 classes, correspondant à 12 familles :

I — *Matières albuminoïdes proprement dites* (albumines, fibrines, etc.) qui donnent de la tyrosine et des glucoprotéines β indédoublables de Schützenberger.

3 familles : I — *Albumines*
II — *Fibrines*
III — *Caséine*

II — *Matières albumoïdes* (osséine, etc.), plus riches en azote, moins riches en carbone; pas de tyrosine, ni de glucoprotéines β.

2 familles : IV — *Substances collagènes*
V — *Substances kératiniques*

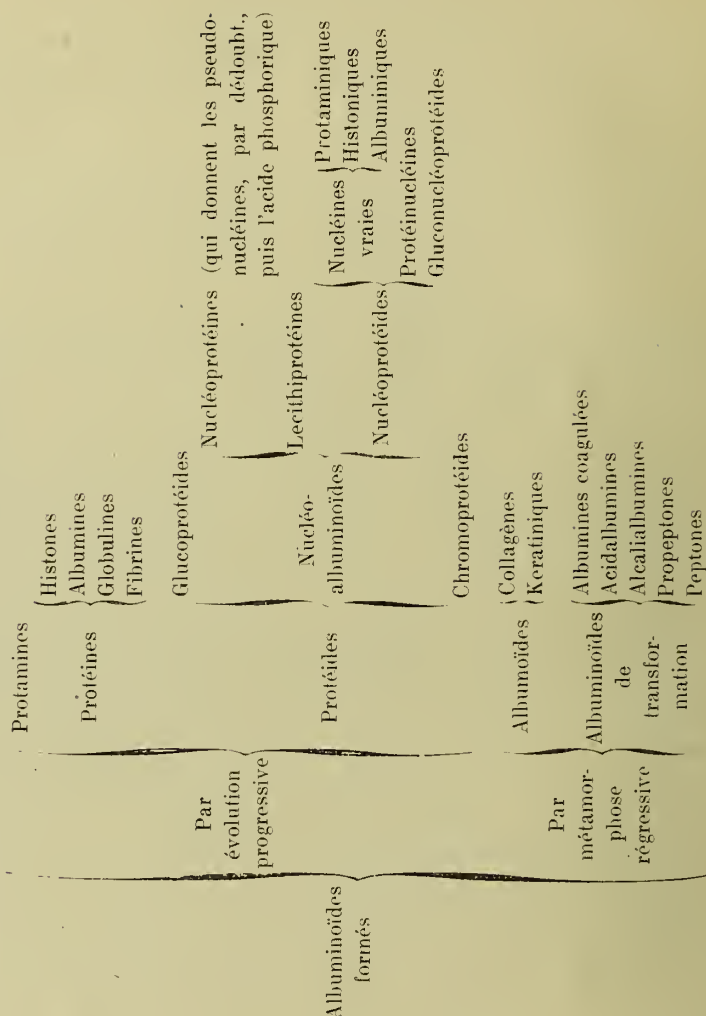
III — *Protéides* — poids moléculaire plus élevé que les précédentes ; se dédoublent sous l'influence des acides ou bases en une *matière albuminoïde* et en une matière *non albuminoïde* (qui peut être une *nucléine, lécithine, matières colorantes*, alcaloïdes divers, hydrates de carbone).

4 familles : VI — *Vitellines* (se dédoublent en albumine + lécithines)
VII — *Nucléoablumines* (se dédoublent en albumine + nucléines).
VIII — *Protéides ferrugineux, cupriques*, etc. (se dédoublent en albumines + substances ferrugineuses, cupriques, etc).
IX — *Mucines* (se dédoublent en albumine + hydrate de carbone).

Remarquons qu'il n'y a pas de différence absolue entre les nucléoalbumines et les vitellines.

IV — *Dérivés protéiques de dédoublement :*

3 familles : X — *Alcalialbumines*
XI — *Acidalbumines*
XII — *Albumoses* et *Peptones*.



CLASSIFICATION DE CARRACIDO

- Albuminoïdes formés
  - Par évolution progressive
    - Protamines
    - Protéines
      - Histones
      - Albumines
      - Globulines
      - Fibrines
    - Protéides
      - Glucoprotéides
      - Nucléo-albuminoïdes
        - Nucléoprotéines (qui donnent les pseudo-nucléines, par dédoubt., puis l'acide phosphorique)
        - Lecithiprotéines
        - Nucléoprotéides
          - Nucléines vraies
            - Protaminiques
            - Histoniques
            - Albuminiques
          - Protéinucléines
          - Gluconucléoprotéides
      - Chromoprotéides
  - Par métamorphose régressive
    - Albumoïdes
      - Collagènes
      - Kératiniques
    - Albuminoïdes de transformation
      - Albumines coagulées
      - Acidalbumines
      - Alcalialbumines
      - Propeptones
      - Peptones

Ce sont les *protéides* qui nous intéressent pour le moment. Ils se dédoublent en *protamines* ou *protéines* et en un autre groupe variable, appelé par les auteurs allemands groupe *prosthétique*.

Kössel compare les *protéides* aux *glucosides* qui, on le sait, se dédoublent sous l'influence des acides étendus ou des ferments solubles en un hydrate de carbone (hexose ou pentose) et en diverses substances; c'est ainsi que l'*amygdaline* se dédouble en glucose, acide cyanhydrique et aldéhyde benzoïque. Les *groupes prosthétiques* sont extrêmement variables et leur union aux albuminoïdes explique la complexité très grande des *protéides*, — qui

sont les corps les plus compliqués que l'on connaisse. Pour Kössel ces groupes prosthétiques *sont les instruments les plus importants des fonctions vitales.*

Comme le dit Carracido, les protéides résultant ainsi, non seulement de la polymérisation des albuminoïdes ordinaires (protéines), mais de l'addition de groupes supplémentaires étrangers, seront moins solubles que les protéines, tout en acquérant la stabilité des éléments morphologiques nécessaires à la disposition générale des noyaux et des stromas cytoplasmiques, compatible du reste avec la perméabilité de leur état colloïdal, indispensable aux échanges nutritifs.—Examinons rapidement les trois grands groupes de protéides:

1° — *Glucoprotéides* — Ce sont les *mucines vraies*, de Gautier; corps dont l'hydrolyse fournit une substance albuminoïde et un hydrate de carbone. On en connaît un certain nombre dans ces dernières années, l'Ecole de Coïmbre en a décrit quelques variétés nouvelles [1].

2° — *Chromoprotéides* — Ces protéides se dédoublent en une substance albuminoïde et en groupes prosthétiques colorés qui communiquent leur couleur aux cellules qui les renferment; physiologiquement ce sont des matières colorantes *respiratoires* (Carracido); hémoglobine, pigments du sang des invertébrés, etc.

3° — *Nucléo-albuminoïdes* — Très abondantes dans l'organisme; on les a souvent confondues avec les mucines vraies (et réciproquement), parce que les unes et les autres précipitent par l'acide acétique.

Quand on soumet le pus, les œufs, le lait, la laitance de poisson, la levure, les microbes, les globules du sang, etc., à l'action des sucs digestifs, une partie se dissout en substances albuminoïdes, mais il reste toujours un faible résidu insoluble et inattaquable, très riche en phosphore: ce sont les *nucléines* qui dérivent le plus souvent des noyaux cellulaires.

a) Certaines *nucléines (les vraies nucléines)* (dérivées de la levure, des globules rouges ou blancs, c'est-à-dire des *éléments cellulaires organisés* qui jouent un rôle direct dans les phénomènes vitaux) soumises à l'hydrolyse donnent un groupe prosthéti-

---

[1] *Charles Lepierre*—(a) Mucine vraie produite par un bacille fluorescent pathogene (C. R. Acad. Siences, 18 8). (b) Nouvelle mucine extraite d'un kyste ovarien (C. R. Acad. Sciences 1889).
A. Fonseca — Mucine nouvelle extraite d'un kyste de l'ovaire (M. Medico—1902)

que qui contient tout *le phosphore* de la molécule: ce sont les *acides nucléiques* qui à leur tour se dédoublent en *acide phosphorique et bases xanthiques ou bases nucléiniques* (guanine, adénine etc.).

b) D'autres nucléines *(pseudonucléines* de Hammarsten ou *paranucléines* de Kössel) (dérivées de la caséine du lait, des vitellines des œufs, etc., c'est-à-dire des *éléments non organisés* qui jouent le rôle d'éléments de réserve) donnent comme *unique produit* de dédoublement de l'acide phosphorique, *sans acides nucléiques*, et par conséquent sans leucomaïnes ou bases xantiques, non plus.

Les NUCLÉOALBUMINOIDES se divisent donc naturellement en deux groupes:

1° les *pseudo-nucléo-protéines*, d'où dérivent les pseudo-nucléines.

2° les *vraies nucléo-protéines*, qui donnent les *vraies* nucléines, d'où dérivent les *bases xanthiques.*

3° comme *groupe intermédiaire* on peut placer les *lécithiprotéines:*

1° — *Pseudo-nucléo-protéines* (synonyme de pseudo-nucléo-albumines et de paranucléo-albumines) — qui résultent de l'union des *protéines* ou *albumines ordinaires* avec les pseudo-nucléines. — Par abréviation on les appelle aussi *nucléo-protéines.* — Leur dédoublement ne donne que de l'acide phosphorique (métaphosphorique); elles sont donc de constitution plus simple que les nucléo-albuminoïdes qui engendrent les *vraies nucléines.* Réciproquement l'acide métaphosphorique précipite l'albumine, en donnant des corps semblables aux pseudo-nucléines.

Le prototype de ce groupe est la *caséine du lait;* de même les caséines végétales, etc.

2° — Les *Lécithiprotéines* sont les anciennes *vitellines;* elles sont caractérisées par leur facile dédoublement en *albumines* ou *protéines et en lécithines.* Les *lécithines*, on le sait, sont des corps complexes dont le dédoublement donne de l'acide phospho-glycérique, des *acides gras*, des *leucomaïnes ou bases névriniques* (névrine, bétaïne).

Les *lécithi-protéines* se rapprochent donc du 1er groupe par l'acide phosphorique (auquel se rattache l'acide phospho-glycérique) et du 3e groupe (vraies *nucléo-protéines)* par la production de *leucomaïnes névriniques*, différentes des leucomaïnes xanthiques.

3° — Les *vraies nucléo-protéines* ou *vraies nucléo-albuminoïdes* (synonyme de *nucléo-protéïdes* de Carracido) sont les plus importantes des trois groupes par le rôle qu'elles remplissent dans les phénomènes vitaux de synthèse intra-cellulaires.

Suivant leur complication de plus en plus grande on peut (Carracido) les diviser en 3 groupes: *Nucléines*, *protéinucléines*, *gluco-nucléo-protéides*.

A — *Nucléines* ou *vraies nucléines.* — Ce sont les plus simples de toutes; elles proviennent de la décomposition de groupes nucléiniques plus complexes; elles restent comme résidu de la digestion artificielle des cellules (microbes, globules du sang, etc.). Si avec Kössel on admet que les albuminoïdes les plus simples sont les protamines (voir plus haut notre critique) on pourra distinguer les nucléines *protaminiques* et les nucléines *albuminiques*; et entre les deux les nucléines *histoniques* (les histones étant, selon Kössel, les protéines intermédiaires aux protamines et aux albumines ordinaires). Toutes ces nucléines se dédoublent, sous l'influence des alcalis, en acides nucléiniques et en protéines ou produits d'hydratation de ces dernières. Les nucléines protaminiques donneront donc des acides nucléiques et des protamines; les nucléines albuminiques donneront des acides nucléiques et des albumines ou leurs dérivés.

(1) Nucléines + H^2O = Acides nucléiniques + albuminoïdes.

B — *Protéinucléines.* — Ces corps résultent de la combinaison des *protéines* ou *albumines ordinaires* avec les *vraies nucléines* ci-dessus indiquées; leur composition est encore mal connue; elle varie avec le procédé de préparation. Ce sont les *nucléoalbumines* de certains auteurs (Gautier, Halliburton); on les trouve abondamment dans l'organisme (foie, rate, thymus, etc.). Les protéinucléines se dédoublent sous l'influence des bases, des sucs digestifs en *albuminoïdes et vraies nucléines:*

(2) Protéinucléine + H^2O = Nucléine vraie + albuminoïde.

puis on a (1):

Nucléine vraie + H^2O = Acide nucléique + albuminoïde.

C — *Gluco-nucléoprotéides* — Comme le dit Carracido, selon Kössel, de même que les protéinucléines résultent de la combinaison des protéines avec les vraies nucléines, les substances C résultent de la combinaison des *Glucoprotéides (mucines)* avec les *nucléines vraies.*

Par dédoublement on aura:


(3) Gluconucléoprotéine + H^2O = Glucoprotéine + nucléine.

puis:


(4) Glucoprotéine + H^2O = Hydrate de carbone + albuminoïde.

On les extrait de la glande mammaire, du pancréas (Hammarsten) ou des levures (Kössel). On conçoit que ces corps complexes puissent être les générateurs de la lactose et de la caséine du lait. On les prépare en traitant les glandes ou cellules par une solution alcaline faible et on précipite la *gluco-nucléo-protéide* par l'acide acétique étendu; le suc gastrique la dissout en partie; il reste un résidu de nucléine; les acides minéraux produisent une substance réductrice (hydrate de carbone).

On conçoit enfin l'existence de groupes protéiques encore plus complexes.

Acides nucléiniques. — Ces corps ne sont plus albuminoïdes. On a vu qu'ils se forment par l'hydrolyse ménagée (alcalis) des *vraies nucléines.* Ils sont amorphes, blancs, insolubles dans l'eau; solubles dans des bases; ils ont une fonction acide; leur hydrolyse sulfurique fournit surtout 3 groupes de corps: de l'*acide phosphorique,* des *hydrates de carbone* (pentoses, hexoses, etc.) et des *leucomaïnes xanthiques (bases nucléiniques)* telles que la xanthine, la thymine (méthyl-dioxy-pyrimidine), l'adénine, la guanine, la cytosine.

Les acides nucléiniques précipitent les albumines et les albumoses en donnant des espèces de nucléines ou de nucléo-albumines.

Le tableau de pag. 96 résume les dédoublements des *nucléo-albuminoïdes.*

Conclusions.

A — *Matières albuminoïdes*

1° — La question de la constitution des matières albuminoïdes est une question encore ouverte, malgré les nombreux travaux qu'elle a suscités.

2° — Des deux méthodes qui ont été mises en jeu, celle de Schützenberger et celle de Kössel, les résultats généraux obtenus par Schützenberger sur l'ensemble des matières protéiques, sont à l'heure actuelle les plus complets que nous possédions. Ce sont eux qui jusqu'à présent jettent le plus de lumière sur la constitution de ces corps.

3° — Ces travaux, qui ont servi à Gautier pour étayer une théorie générale de la chimie de la cellule vivante, ont reçu dans ces dernières années des confirmations synthétiques indirectes, qui nous semblent intéressantes, telles que l'emploi des glucoprotéines comme aliment azoté pour les êtres monocellulaires.

4° — La méthode de Kössel et les résultats qui en dérivent sont essentiellement basés sur l'étude des protamines, extraites surtout de la laitance de poissons, et considérées comme les albuminoïdes les plus simples.

5° — Cette manière d'envisager les protamines est en opposition avec les propriétés générales de ces corps qui les rapprochent au contraire des leucomaïnes.

6° — Kössel et ses élèves font une pétition de principes en admettant *à priori* que la *laitance de poissons* renferme les albuminoïdes les plus simples, sans tenir compte de la place que les poissons occupent dans l'échelle animale; sans s'occuper des autres séries zoologiques (où l'absence de protamines a été signalée, et où des bases complètement différentes ont été trouvées également dans les organes reproducteurs); sans tenir compte de la constitution des albuminoïdes des végétaux supérieurs ou des êtres monocellulaires, qui, avec plus de raisons que le sperme de poisson, pourrait servir de base à l'étude des albuminoïdes plus simples.

7° — L'existence d'albuminoïdes élémentaires (protamines ichtyologiques ou autres) est du reste fort douteuse, étant donnée la complexité de fonctions qui doivent exister en ébauche dans les protoplasmas des cellules reproductrices ou chez les êtres monocellulaires.

B — *Nucléo-albuminoïdes*

Les divers groupes et produits de dédoublement des nucléo-albuminoïdes peuvent être résumés dans le tableau suivant:

NUCLÉO-ALBUMINOIDES

- I. pseudo-nucléoalbuminoïdes ou pseudo-nucléo-protéines
  - pseudo-nucléines
    - acide phosphorique
    - Hydrate de carbone (?)
    - albuminoïde
- II. Lécithiprotéines (anciennes vitellines)
  - lécithines
    - acide phosphoglycérique
    - acides gras
    - leucomaïnes névriniques
  - albuminoïde
- III. Vraies nucléo-albuminoïdes ou nucléo-protéides
  - vraies nucléines
    - acides nucléiniques
      - acide phosphorique
      - Hydrates de carbone
      - leucomaïnes xanthiques
    - albuminoïde
  - albuminoïde

THÈME 9 — **CONTRIBUTIONS À LA CHIMIE PHYSIQUE DES ENZYMES ET HÉMOLYSINES**

Par M. le Dr. THORVALD MADSEN (Copenhague)

(*Travail de l'Institut sérothérapique de l'État danois*)

Dans ce qui suit, j'essayerai de donner un résumé de différentes séries d'expériences, entreprises ces dernières années à l'Institut sérothérapique de l'Etat Danois sur la chimie physique des enzymes et des hémolysines. Ces expériences se divisent en deux groupes principaux, dont l'un comprend l'action de certains enzymes sur leur substrat, l'autre les phénomènes que présentent les enzymes et les hémolysines au chauffage.

I — La vitesse de réaction de l'action des enzymes sur leur substrat

Ces recherches ont été entreprises en collaboration avec *Walbum* et comprennent surtout la présure, la trypsine et la pepsine.

Présure

Quant à l'action de la présure sur le lait, on a souvent établi la loi dite du temps, c'est-à-dire que le produit de la quantité de présure et du temps de son action est constant. Mais beaucoup d'observateurs (Duclaux p. ex.) ont bien compris que cette loi n'a de valeur que dans une limite restreinte.

En effet, on remarque souvent que ce produit Tq est très loin

d'être constant ce qui ressort p. ex. distinctement des tableaux ci-dessous.

TABLEAU I

Action de la présure sur lait

Temp. 36,5°

T (min)	q (obs.)	q (calc.)	qT . 100
2	0,036	0,036	72
3,5	0,03	0,028	105
4	0,025	0,026	100
5,5	0,02	0,022	110
6,25	0,017	0,02	106
10,5	0,013	0,014	136,5
14,5	0,01	0,011	145
25,5	0,007	0,0068	178,5
37	0,005	0,0049	185
48	0,004	0,0038	192
66	0,003	0,0028	198

K = 5,06

TABLEAU II

Action de la présure sur lait

Temp. 36,41°

T (min.)	q (obs.)	q (calc.)	Tq
3	0,1	0,09	0,3
4	0,075	0,075	0,3
6	0,05	0,057	0,3
8	0,04	0,045	0,32
10	0,035	0,038	0,35
12	0,03	0,033	0,36
15	0,025	0,028	0,375
20	0,0185	0,021	0,37
26	0,017	0,017	0,442
31	0,013	0,014	0,403
40	0,01	0,011	0,4
60	0,008	0,0077	0,48
80	0,006	0,0058	0,48
100	0,005	0,0047	0,5
130	0,004	0,0036	0,52
160	0,0033	0,0029	0,528
220	0,00225	0,0022	0,495
280	0,0017	0,0017	0,475

K = 2,05

Ils indiquent l'effet produit par de la présure danoise (Hansen), préparée de caillette de veau, sur du lait écrémé, à température constante.

Dans la première colonne se trouve le temps de coagulation T, en minutes, dans la deuxième, sous q obs., la quantité de présure en cc. marquant la limite entre les verres coagulés et non coagulés au bout de 30 minutes d'observation à 37°.

Sous q calc., sont indiquées les valeurs calculées comme on l'expliquera plus tard, et sous Tq le produit de la quantité de présure et du temps de coagulation.

Dans tous les cas en observation Tq change si considérablement qu'il est impossible de regarder le produit comme constant, même eu égard aux grandes fautes d'expérience, mais les chiffres trouvés peuvent être assez exactement résumés par la formule suivante :

$$-\frac{dq}{dT} = Kq^2$$

où T est le temps de coagulation, q la quantité de présure et K une constante exprimant la vitesse de réaction. La formule est la même qui est valide pour les réactions bimoléculaires, mais elle a vraisemblablement seulement une valeur empirique. Il va de soi qu'il reste valide pour tous les cas où Tq est constant; et d'après elle, on pourra aussi calculer toutes les vitesses de réaction de présure de veau sur du lait, au moins toutes celles connues de moi; tel est aussi le cas pour les chiffres de Duclaux; comme exemple, on indiquera plus bas (Tab. III) un calcul des expériences de Lœrcher, où l'accord est parfaitement satisfaisant.

TABLEAU III

Action de la présure sur lait (Lœrcher)

T (min.)	q (obs.)	q (calc.)	Tq
6	1,0	1,0	6,00
6,7	0,9	0,87	6,03
7,5	0,8	0,76	6,00
8,16	0,7	0,67	5,71
8,75	0,6	0,625	5,25
10	0,5	0,53	5,00
12,5	0,4	0,41	5,00

T (min.)	q (obs.)	q (calc.)	Tq
16	0,3	0,31	4,80
24,5	0,2	0,2	4,90
43	0,1	0,11	4,30
56	0,09	0,083	5,04
63	0,08	0,0735	5,04
69,25	0,07	0 067	4,85
78	0,06	0,059	4,68
92	0,05	0,05	4,60
126,5	0,04	0,036	5,06
155	0,03	0,03	4,65
245	0,02	0,019	4,90

K = 0,219

tandis que Tq s'abaisse assez notablement pendant la réaction.

Trypsine

On s'est servi de la préparation de Merck dont on chercha à mesurer la force de 3 manières différentes, partie par son effet *liquéfiant sur de la gélatine-thymol,* partie par son effet affaiblissant sur de la *coli-agglutinine* et son effet digérant sur la caséine. Des exemples de la vitesse de réaction, mesurée sur de la *gélatine-thymol* se trouvent dans les tableaux IV et V.

TABLEAU IV

Action de la trypsine (Merck) sur gélatine

Temp. 47,3°

T (min.)	q (obs.)	q calc.	Tq . 1000
0,16	0,3	0,3	48
0,5	0,105	0,105	52,5
1	0,05	0,054	50
2	0,027	0,027	54
3	0,02	0,018	60
4	0,015	0,014	60
5	0,011	0,0109	55
6	0,009	0,0091	54
8	0,0072	0,0068	57,6
10	0,006	0,0055	60
16	0,0037	0,0034	59,2
18	0,0032	0,003	57,6
20	0,0027	0,0027	54
22	0,0025	0,0025	55
24	0,0022	0,0023	52,8

K = 18,3

TABLEAU V

Action de la trypsine (Merck) sur gélatine

La gélatine est stérilisée par un chauffage d'une 1/2 heure dans le stérilisateur de Koch. La solution de trypsine de 1 °/₀ est filtrée à travers la bougie de Chamberland.

Temp 36.6°

T (jours)	q. obs.	q. calc.	Tq . 1000
0,0417	0,13	0,12	54,2
0,0146	0,05	0,055	79
0,25	0,033	0,035	82,5
1	0,009	0,01	90
2	0,0047	0,0051	94
3	0,0035	0,0034	105
4	0,0025	0,00258	100
5	0,002	0,00207	100
6	0,0017	0,00172	102
7	0,0016	0,00148	112
8	0,0014	0,0013	112
9	0,0014	0,00115	126
10	0,0013	0,00104	130
11	0,001	0,00094	110
12	0,001	0,00086	120
13	0,001	0,0008	130
17	0,0007	0,00 61	114
23	0,00046	0,00045	106
29	0,00035	0,000358	102
33	0,0003	0,000315	99

K = 95,9

Les lettres ont ici la même signification que dans les expériences de présure précitées: T, le temps, en heures, ou en jours et nuits; sous q obs., on trouve la limite entre les verres de gélatine liquide ou non, et sous Tq le produit du temps et de la quantité de trypsine.

On voit que dans ces deux tableaux, Tq est approximativement constant; toutefois les écarts du tab. IV sont de 48 à 60, et au tab. V de 54 à 130. Dans un certain nombre d'expériences, non communiquées ici, Tq se montre plus constant.

En ce cas aussi, les valeurs peuvent être approximativement exprimées par la formule

$$-\frac{dq}{dT} = Kq^2$$

comme il ressort des valeurs indiquées sous q calc.

Un exemple de la vitesse de réaction mesurée sur de la *coli-agglutinine* se trouve dans le tableau VI.

TABLEAU VI

Action de la trypsine sur coliagglutinine

1 cc. coliagglutinine + 5 c.c. de trypsine de 1 %

Temp. 37,5°

T (heures)	q (obs.) (Force de l'agglutinine)	q calc.
0	1429	1471
0,5	1111	1111
1	870	870
2,25	556	571
3	400	476
4,17	371	375
5	333	323
6	270	282
8	213	222
10	200	182
12	154	155
14	125	135
23	87	87
25	83	79

K = 0,00018

On s'est servi de coli-agglutinine préparée à l'aide d'immunisation de chèvres par des bacilles coli. On la mélange avec une solution de trypsine de 1 %, à température constante, 37° aux temps indiqués sous T, on sort des échantillons, qu'on refroidit aussitôt fortement, et leur teneur d'agglutinine se mesure selon la méthode indiquée par *Törgensen et Madsen.*

En ce cas aussi, on peut exprimer la vitesse de réaction par la formule bimoléculaire précitée (voir les chiffres sous q calc.). Si on essaie de la calculer d'après une formule monomoléculaire, la concordance est beaucoup moins bonne.

Du reste, cet effet de la coli-agglutinine est loin d'être constant; dans beaucoup de cas, on ne peut le constater.

Les expériences avec de la *caséine,* dont une se trouve au tableau VII,

TABLEAU VII

Action de la trypsine sur caséine

10 gr. de caseine + 100 cc. de trypsine de 1 %.
Temp. 34,1°

T (heures)	q . obs. (gr. de n. non solu.)	q (calc.)
0	0,11	0,11
0.5	0,108	0,109
2,5	0,1023	0,1053
6	0,0996	0,099
11	0.0956	0,0911
24	0,0763	0,0758
33	0,07	0,0676
48	0,06	0,0575
72	0,0486	0,0464
101	0,0374	0,0376
125	0,0329	0,0325
168	0,0274	0,0269
192	0,0236	0,0236

K = 0,173

ont été exécutées de sorte que 10 gr. de caséine furent mélangés avec 100 cc. de solution de trypsine, de 1 %, en agitant continuellement le mélange, et en le tenant tout le temps à 34,1°; aux temps T, on sortit des échantillons, qui furent refroidis, et on en détermina le contenu de *n* selon la méthode de Kieldahl. La marche de la digestion, comme elle s'exprime par les quantités diminuantes de *n*, se laisse très bien calculer, avec accord très satisfaisant, suivant la formule bimoléculaire.

Pepsine

Pour la mensuration, on s'est servi de son action liquéfiante sur la gélatine, tout comme nous le disions en traitant de la trypsine.

TABLEAU VIII

Action de la pepsine sur gélatine

Temp. 36,6°

T (heures)	q (obs.)	q (calc.)	T q . 100
1,33	0,6	0,65	79,8
2	0,47	0,45	94
3	0,3	0,31	90
4	0,26	0,24	104
6	0,18	0,16	108
8	0,13	0,12	104
10	0,095	0,097	95
12	0,08	0,081	96
14	0,07	0,07	98
20	0,045	0,049	90
24	0,038	0,041	91,2

K = 1,008

Dans l'exemple cité au tab. VIII, Tq est approximativement constant, ce qui est aussi le cas pour toutes nos expériences sur l'action de la pepsine sur gélatine. Toutefois, l'accord avec la formule bimoléculaire (q calc.) est un peu meilleur.

De la même manière, nous avons examiné le ferment tryptique d'une culture de pyocyaneus filtrée, et trouvé Tq approximativement constant.

Concernant des phénomènes spéciaux, nous avons surtout examiné la signification de la concentration de l'enzyme et de la température.

Le tableau ci-dessous montre le résultat d'expériences exécutées à température constante avec une *concentration variable* de trypsine, resp. de pepsine. Dans la première colonne, on trouve la concentration en %; dans la suivante, la vitesse de réaction (K) y correspondant, déterminée d'après la formule indiquée.

TABLEAU IX

Concentration de la trypsine p. 100	Vitesse de réaction	Conc. de la pepsine p. 100	Vitesse de réaction
8	30,8	10	2
4	14,2	5	1
2	7,3	2,5	0,46
1	3,6	1,25	0,24
0,5	1,8		
0,25	0,9		

Comme on le voit, la vitesse de réaction est proportionnelle à la quantité de trypsine, resp. de pepsine.

Signification de la température pour la vitesse de réaction

Quant à la trypsine, on l'a mesurée sur de la coliagglutinine et sur de la gélatine-thymol, la pepsine seulement sur de la gélatine-thymol.

TABLEAU X

Action de la trypsine sur la coliagglutinine à des températures variables.

Temp.	K. obs.	K. calc.
44,2	0,011	0,011
37,2	0,0075	0,000736
33,5	0,000558	0,000586
	M = 11470	

TABLEAU XI

Action de la trypsine sur la gélatine, à température variable.

Temp.	K. obs.	K. calc.
50,2	17,65	17,66
44,96	13,7	13,7
39,8	11,1	10,57
36,5	9,53	8,95
29,2	6,26	6,03
24,75	4,08	4,74
22,6	3,81	4,17
	M = 10020	

TABLEAU XII

Action de la pepsine sur gélatine à température variable.

Temp.	K. obs.	K. calc.
40,9	2,4	2,43
36,8	2,0	1,92
29,8	1,24	1,29
25	0,9	0,96
20,1	0,72	0,71
	M = 10750	

Comme présumable, la vitesse de réaction monte considérablement avec la température, phénomène exprimable par la formule d'Arrhenius

$$\frac{K_1}{K_2} = e^{\frac{\mu}{R} \cdot \frac{T_1 - T_2}{T_1 T_2}}$$

où K_1 et K_2 sont la vitesse de réaction aux températures T_1 et T_2; T_1 et T_2 marquent les températures absolues, μ est une constante; R exprimé en calories = 2. D'après ceci, on a calculé les valeurs théoriques indiquées aux tableaux X, XI et XII; on voit que l'accord est satisfaisant. La grandeur de ce μ est à peu près la même pour la trypsine et pour la pepsine et de même ordre de grandeur que celle valant pour la saponification d'acétate d'éthyle, 11160 cal. pro g. molécule.

Ceci répond à ce que la vitesse de réaction monte jusqu'à peu près le double, lorsque la température augmente de 10°.

Avec *Henderson-Smith*, j'ai entrepris une série d'expériences sur la vitesse de réaction des *hémolysines*.

Dans le tableau XIII

TABLEAU XIII

Action de la tétanolysine sur sang du cheval

Temp. 37°

T (min.)	q (obs.)	q — 0,25	T (q — 0,25)
2	1,0	0,75	1,5
2 8	0,8	0,55	1.54
4,5	0,6	0,35	1,58
6,1	0,5	0,25	1,53
7,1	0,45	0,2	1,42
11,8	0,4	0,15	1,77
13,5	0,35	0,1	1,35
28,5	0,3	0,05	1,43
∞	0,25		

T_1 de la première colonne indique, en minutes, le temps au bout duquel on obtint une hémolyse totale dans une émulsion de globules de sang de cheval à l'aide des doses de *tétanolysine* indiquées sous q dans la colonne suivante; on ne pouvait obtenir d'hémolyse totale avec 0,25 cc, ni avec des doses au-dessous, même après un temps quelconque d'action. La cause en est peut-être qu'environ 0,25 cc de la tétanolysine est fixée par les globules rouges, et ne participe donc pas au processus hémolytique, de sorte que la quantité active de tétanolysine est celle indiquée dans la colonne suivante (q — 0,25). Avec cette supposition, il y a une proportionnalité assez exacte entre le temps et la dose (Tq constant).

De même, *la vitesse d'agglutination* de bacilles coli avec

l'agglutinine coli montre dans un grand nombre de cas une proportionnalité entre les quantités d'agglutinine et le temps d'agglutination. Voici quelques exemples pris d'une série d'expériences faites par *Tallquist et moi* où les lettres correspondent à celles des autres tableaux.

TABLEAU XIV

Action de la coliagglutinine sur B. Coli

Temp. 37°

T (min.)	q (obs.)	Tq. 100	T (min.)	q (obs.)	Tq. 100
150	0,0060	90	30	0,035	105
165	0,0055	90,8	45	0,025	113
180	0,0050	90	60	0,017	102
210	0.0040	84	90	0,012	108
240	0,0035	84	120	0,008	96
300	0,0030	90	180	0,005	90
360	0,0022	79	240	0,004	96
420	0,0022	92	300	0,003	99
480	0,0020	96	360	0,0027	97

II

Les recherches suivantes comprennent une étude de *l'affaiblissement* de différents *enzymes et hémolysines par le chauffage.* La partie touchant les ferments a été exécutée en collaboration avec *Walbum.*

Enzymes

C'est chose connue que les enzymes perdent leurs qualités spécifiques par le chauffage. Garde-t-on une solution de 2 % de *trypsine* à une température constante, p. ex. 63,22°, des échantillons pris à des temps différents et refroidis ensuite montreront, quand on mesure la force tryptique sur gélatine, qu'elle s'abaisse graduellement (tabl. XV).

TABLEAU XV

Solution de trypsine de 2 %

Affaiblissement par chauffage

Temp. 63,22°

T (min.)	(A — q) obs.	(A — q) calc.
0	13,3	13,3
10	12,5	12,7
30	11,8	11,6
54	10,5	10,5
80	8,3	9,4
110	7,7	8,3
140	6,7	7,3
170	5,9	6,4
200	5,4	5,6
230	5,0	5,0
260	4,4	4,4
290	3,9	3,9
320	3,6	3,3
350	3,0	2,9

K = 0,00186

T indique ici le temps qu'a duré le chauffage. Sous A—q, dans la colonne suivante, on trouve la force de trypsine correspondante, diminuant d'une manière égale pendant toute l'expérience. On peut exprimer cet affaiblissement, par approximation, à l'aide de cette formule:

$$\frac{dq}{dT} = K\,(A-q)$$

où T indique le temps et A—q la force correspondante de trypsine, et où K est la vitesse de réaction. D'après cela, on a calculé les valeurs données sous A—q (calc.). K était = 0.00186.

Tout à fait les mêmes phénomènes furent observés en affaiblissant par chauffage la pepsine et la présure (ex. au tabl. XVII).

TABLEAU XVI

Affaiblissement de la pepsine par chauffage

Temp. 66,8°

T (min.)	(A — q) obs.	(A — q) calc.
0	17,5	17,6
5	11,1	12,9
10	8,3	8,7
20	4,35	4,34
30	2,2	2,2
40	1,1	1,1

K = 0,0305

TABLEAU XVII

Affaiblissement de la présure par chauffage

Sol. de 2 %

Temp. 48,85°

T (min.)	(A — q) obs.	(A — q) calc
0	20	17,9
2,5	14,3	14,3
5	10,5	11,4
7,5	8,3	9,1
10	7,1	7,1
12,5	5,9	5,9
15	5,0	4,8
17,5	4,0	3,7
20	3,0	3,0
22,5	2,2	2,4
25	1,8	1,9

K = 0,0386

Tous ces processus semblent donc dépendre d'une simple formule monomoléculaire, où dans la constante K on a une expression simple de la vitesse de l'affaiblissement aux circonstances données. Nous avons surtout étudié la signification de la concentration des enzymes et de la température.

On trouva que l'affaiblissement d'une solution de trypsine restait tout à fait le même, soit que la *concentration* fût de 10, 8, 6, 4 %, soit qu'elle fût de 2 %. Au contraire, la concentration de solution de présure jouait un grand rôle quant à la vitesse de réaction, ainsi qu'il ressort du tab. XVIII.

TABLEAU XVIII

Relation entre la concentration de la présure et la vitesse de destruction

Temp. 47,15°

Conc. de la présure °/₀	Vitesse de réaction
0,0625	0,073
0,125	0,0601
0,25	0,0388
0,5	0,032
1,0	0,0276
2,0	0,0212
3,0	0,0154
4,0	0,00765
5,0	0,0049
6,0	0,0030
7,0	0,00367
8,0	0,00

Cependant, on ne saurait maintenir que cet abaissement très fort de la vitesse de réaction dépende seulement de la concentration de la présure; peut-être que ce sont les autres substances contenues dans la solution qui agissent définitivement. En tout cas, il reste bien acquis, que toute augmentation du chlorure de sodium contenu dans la solution de présure amène une diminution de la vitesse de réaction.

Dans le tab. XIX, on trouve un résumé de 3 séries d'expériences avec les 3 enzymes : la première colonne montre la température, les suivantes, les vitesses de réaction observées, et la dernière colonne, les valeurs calculées d'après la formule monomoléculaire communiquée.

TABLEAU XIX

Relation entre la température et la vitesse de réaction

Trypsine			Pepsine			Présure		
Temp.	K (obs.)	K (calc.)	Temp.	K (obs.)	K (calc.)	Temp.	K (obs.)	(K calc.)
74,35	0,0487	0,0486	66,8	0,0305	0,0305	49,6	0,101	0,102
73,1	0,05	0,0353	64,8	0,0141	0,016	49,12	0,072	0,0836
72,15	0,0274	0,0274	63,3	0,01085	0,00975	48,57	0,0646	0,0647
70,15	0,01173	0,0164	60,0	0,0047	0,00363	47,55	0,039	0,0414
68,65	0,0071	0,0109	57,0	0,00112	0,00112	46,04	0,0231	0,022
67,15	0,00725	0,00736				44,51	0,0127	0,011
64,03	0,00317	0,00316						
63,0	0,00244	0,00237						
61,95	0,00179	0,00178						
60,72	0,00127	0,00127						
$\mu = 62034$			$\mu = 75600$			$\mu = 89130$		

La température d'affaiblissement est la plus basse pour la présure, la réaction aux températures au-dessus de 50° s'effectuant si vite qu'on la mesure difficilement. La zone de température la plus favorable pour l'observation de la réaction est située entre 43° et 50°. Elle est considérablement plus élevée pour les deux autres enzymes, entre 55° et 75°. La relation entre la température et la vitesse de réaction se laisse exprimer par la formule déjà citée d'Arrhenius :

$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{\mu}{eR} \cdot \frac{T_1 - T_2}{T_1 T_2}$$

où les lettres sont de même signification que plus haut. Comme on voit des valeurs ainsi calculées, elles s'accordent assez bien avec celles observées, bien qu'il y ait des écarts assez grands, surtout quant à la trypsine.

L'augmentation de la vitesse de réaction selon la température est extrêmement grande, env. de 1.3 par degré pour la trypsine, jusqu'à 1,6 par degré pour la présure. Les valeurs correspondantes pour μ sont très grandes.

Ces faits nous procurent une base plus exacte qu'autrefois pour comprendre *la courbe connue des enzymes*. Le caractéristique de cette courbe c'est que l'action monte également avec la température jusqu'à un optimum, différents pour les différents enzymes. Arrivé à ce point, l'effet baisse vite si la température s'élève ultérieurement. Ceci s'explique naturellement ainsi :

Quand la température s'élève, l'action des ferments sur leur substrat augmente de même d'une manière égale, comme c'est aussi le cas pour la plupart des réactions chimiques. μ fut trouvé = env. 10000 - 11000, ce qui équivaut à un renforcement de l'action de 1,7 à 1,8 par 10°. Ceci continue jusqu'à ce que nous passons la température dite température d'optimum; là, l'affaiblissement du ferment entre en scène; comme celui-là monte bien plus fortement avec la température que l'action de l'enzyme, 1,3 à 1,6 fois par degré, la courbe de l'enzyme s'abaissera subitement.

On voit donc combien il est peu pratique de choisir la température d'optimum des enzymes pour étudier leurs lois ; car cette température est justement la plus élevée où l'affaiblissement n'est pas encore bien prononcé; il existe cependant, de sorte que le processus se passant à cette température est de na-

ture compliquée. Bien entendu, il faut, pour étudier les effets des enzymes, choisir une température, où l'affaiblissement est tout à fait exclu.

En collaboration avec *Famulener,* j'ai examiné autrefois l'effet du chauffage sur différentes *hémolysines*, et nous avons trouvé que leur affaiblissement se laisse exprimer par une simple formule monomoléculaire.

Tel est p. ex. le cas de la *vibriolysine* et de la *tétanolysine.* Comme exemple, je citerai les expériences des tab. XX et XXI, où les lettres ont la même valeur que dans les autres tableaux insérés ici. Sous T est indiqué le temps en minutes ; sous A — q la force de l'hémolysine correspondante, exprimée en unités arbitraires, et sous (A — q) calc. les valeurs calculées d'après la formule

$$\frac{dq}{dT} = K\ (A - q)$$

K étant = 0.0225, resp. 0,0825

On le voit, l'accord est parfaitement satisfaisant.

TABLEAU XX

Affaiblissement de la «vibriolysine» par chauffage de 48,15°

T (min.)	(a—q) obs.	(a—q) calc.
0	100	100
10	52,8	59,6
20	35,2	35,7
30	21,9	21,1
40	12,1	12,6
50	7,5	7,5
60	4,97	4,5
70	2,68	2,66

K = 0,0225

TABLEAU XXI

Affaiblissement de la «tétanolysine» par chauffage de 53,5°

T (min.)	(a—q) obs.	(a—q) calc.
0	100	100
2	70,9	68,4
4	43,5	46,7
6	27,1	31,9
8	20,8	21,8
10	14,9	15
12	10,8	10,2

K = 0,0825

Quant à *la dépendance de l'affaiblissement de la température,* les tab. XXII et XXIII donnent des renseignements sur ce point.

Relation entre la température et la vitesse de réaction

TABLEAU XXII

«Vibriolysine»

Temp.	K (obs.)	K (calc.)
49,975	0,0778	0,0741
49,75	0,066	0,0656
49	0,0391	0,041
48,15	0,0225	0,024
48,08	0,0236	0,023
47,035	0,0134	0,0128
46,4	0,0079	0,00811
45,97	0,00625	0,00618
45,65	0,00575	0,00505
45,145	0,0036	0,0036

$\mu = 128570$

TABLEAU XXIII

Tétanolysine

Temp.	K (obs.)	K (calc.)
53,5	0,0825	0,0857
52,95	0,054	0,054
52,37	0,0355	0,0333
51,55	0,0136	0,0166
50,95	0.00938	0,0101
49,8	0.00473	0,00409

$\mu = 173300$

On voit qu'une augmentation de la température de 45,145° jusqu'à 49,975° c'est-à-dire de 4,83°, fait monter la vitesse de l'affaiblissement jusqu'à environ 20 fois autant, en ce qui concerne la vibriolysine, tandis que l'élévation est encore plus grande pour la tétanolysine. La corrélation entre la température et la vitesse de réaction se laisse dans les deux cas exprimer approximativement par la formule de Arrhenius, μ étant = 128570, resp. 173300.

Outre la température, la *réaction* est de grande importance pour la vitesse de réaction; elle dépend de la réaction de la solution de lysine en règle alcaline. Augmente-t-on le contenu d'alcali, la vitesse de réaction s'élève fortement; si elle est diminuée, la vitesse de réaction s'abaisse, mais remonte quand on ajoute tant d'acide qu'il se présente des ions libres de H dans le liquide.

Des expériences avec NaOH et HCl semble ressortir que des quantités équivalentes produisirent une augmentation de même degré de la vitesse de réaction.

Si l'on ajoute de l'alcali libre ou de l'acide libre, la vitesse de réaction augmente, sans changer d'ailleurs le type de la réaction qui reste monomoléculaire. L'alcali et l'acide semblent donc agir catalytiquement.

L'alcali hâte aussi fortement l'affaiblissement des enzymes, mais en même temps la formule de réaction devient plus compliquée. Probablement, l'alcali entre ici au processus.

La lumière et l'oxygène, auxquels on a souvent attribué une

forte influence d'affaiblissement sur les enzymes et les toxines, n'ont pas montré cette qualité dans nos expériences. L'oxygène ni non plus in statu nascendi, qu'on peut obtenir en décomposant H_2O_2 par un chauffage à 52° avec du lait, n'a présenté aucune influence bien appréciable sur la vitesse d'affaiblissement en ce qui concerne la pepsine et la trypsine; la présure, au contraire, s'affaiblit à cette température, comme il était à présumer d'après les expériences antérieurement communiquées.

Enfin, j'ai examiné, en collaboration avec *Famulener,* une *hémolysine* existant naturellement, le sérum de chèvres, d'une forte action sur les érythrocytes de lapin. Le chauffage l'affaiblit selon le type monomoléculaire, tab. XXIV.

TABLEAU XXIV

Sérum de chèvre. Action sur érythrocytes de lapin.

Temp. 62°

T (min)	(a—q) obs.	(a—q) calc.
0	100	100
5	62,5	65
10	39,3	42,4
15	27,5	27,5
20	18,6	17,8
25	13.7	11,6

K = 0,0375

TABLEAU XXV

Serum de chèvre hémolytique. Relation entre la température et la vitesse de réaction

Temp.	K (obs.)	K (calc.)
53	0,0953	0,0955
52,5	0,06	0,0598
52	0,0375	0,0375
57,5	0,025	0,0235
57	0,0139	0,0145

μ = 198500

En ce cas, l'influence de la température est si énorme qu'un degré d'élévation fait croître la vitesse de réaction de presque 2,6 fois.

La valeur observée pour μ est aussi la plus grande de toutes celles trouvées jusqu'ici.

Les résultats communiqués rendent possible d'expliquer du même point de vue pourquoi beaucoup de substances peuvent se conserver pendant très longtemps à 37°, par ex. les toxines à l'étuve, les alexines etc. dans la circulation, tandis qu'elles sont presque immédiatement affaiblies à des températures au-dessus de 50°. Ceci s'ensuit du caractère exponentiel de la formule d'Arrhenius et de la valeur très élevée de μ.

Peut-être que ces observations peuvent contribuer à bien comprendre la signification de *la fièvre*. On a abandonné cette idée qu'une élévation de quelques degrés de la température aurait une influence quelque peu considérable sur la force bactéricide de l'organisme. D'après ce qui précède, une élévation d'un degré hâtera au contraire la vitesse d'affaiblissement des toxines jusqu'au double environ, de sorte qu'à 40° il se fait environ 8 fois plus vite qu'à 37°, chose qui joue peut-être son rôle. L'élévation de l'action de la toxine en même temps est relativement petite.

D'après des expériences antérieures de Madsen et Walbum, μ est, pour la qualité hémolytique de différentes bactériolysines, égal à env. 30.000, de sorte que l'avantage pour l'organisme dû à l'élévation de la température est très considérable.

Comptes Rendus des Séances

SÉANCE DU 20 AVRIL

Présidence: MM. PHILOMENO DA CAMARA et FRANZ TANGL.

Le Bureau provisoire est rendu définitif.

Le Président, Dr. *Philomeno da Camara*, a lu le discours suivant:

Messieurs; j'ai l'honneur, en ma qualité de Président de la section de Physiologie du XV Congrès International de Médecine, de vous souhaiter la bienvenue et de vous remercier de votre concours, indispensable pour donner à ce Congrès tout l'éclat qu'il doit avoir. Je remercie particulièrement les savants étrangers qui ont bien voulu se rendre à notre invitation en bravant, pour la plupart, les contrariétés et difficultés d'un voyage, sans doute par dévouement scientifique, mais aussi par déférence envers leurs confrères portugais et pour honorer notre pays qui aura à cœur de les recevoir avec toutes les démonstrations de la plus haute considération et sympathie.

Nous, les médecins portugais, nous leur en sommes reconnaissants et je les salue au nom de tous mes compatriotes. Soyez donc les bienvenus et croyez que notre plus ardent espoir est que les relations personnelles qui vont se nouer se prolongent à l'avenir au profit de la science.

Nous allons commencer nos travaux par la lecture et la discussion des communications et rapports, qui ne sont pas nombreux, mais qui concernent d'importantes questions de la plus flagrante actualité.

Je vous propose la liste suivante des présidents d'honneur de cette section: MM. Asher — Max Verworn — Ch. Lepierre — Carracido — Ugo Biffi.

Approuvé.

Coagulation du sang

Par M. Rodriguez Carracido, Madrid (v. page 1).

Discussion

M. Bello Moraes: Je propose d'ajouter, dans la 2e conclusion, les mots: *et par les leucocytes*, parce que le rôle des leucocytes est accepté de tout le monde et du rapporteur lui-même.

Du reste, au point de vue général, je me rallie aux idées de M. Carracido.

Untersuchungen ueber den Hydrogenionengehalt des Mageninhaltes nuechterner Menschen

Par M. Franz Tangl, Budapest

Die Salzäure des Magensaftes ist zum Teil an Eiweiss gebunden. Dieser Teil der Salzsäure soll bei der Pepsinverdauung ebenso wirksam sein wie die freie und bildet mit dieser zusammen die sogenannte «physiologisch wirksame» Salzsäure. Diese weitverbreitete Auffassung dürfte auch die Tatsache erklären, dass viel häufiger die «physiologisch wirksame» Salzsäure im Mageninhalt bestimmt wird als die *freie* Salzsäure, trotzdem es noch durchaus nicht entschieden ist, dass die an Eiweiss gebundene Säure die freie bei der Pepsinkatalyse vertreten kann. Jedenfalls ist die Frage wie viel *freie* Säure zur Wirksamkeit des Pepsins notwendig ist noch nicht gelöst, ja wir kennen trotz der zahlreichen Untersuchungen noch immer nicht genau die Concentration der freien Salzsäure des Mageninhaltes in verschiedenen Stadien der Verdauung und doch ist die Concentration der freien Säure die wirkliche Acidität des Mageninhaltes.

Nach der jetzt herrschenden Theorie der Lösungen ist das einzige richtige Mass der Acidität einer Lösung, des Gehaltes an freier Säure, ihr Gehalt an freien Hydrogenionen, der durch Titrieren nicht ermittelt werden kann. Es ist jetzt bereits überflüssig dies noch auseinander zu setzen. Der Hydrogenionengehalt kann vorderhand nur durch physikalisch-chemische Verfahren bestimmt werden, durch welche die bestehenden Gleichgewichtsverhältnisse nicht gestört werden. Dies hat beim Magensaft bereits 1889 *A. F. Hoffmann* versucht, in dem er die Geschwindigkeit der durch den Magensaft bewirkten Inversion des Rohrzuckers bestimmte, die eine Function der Hydrogenionenconcentration ist. Trotzdem die Methode einwandfrei und sehr exact

ist, fand sie — ausser einmal durch *Heubner* — keine Anwendung. Es wird ihre Umständlichkeit vorgeworfen.

Ebenso wie die wahre Alkalinität des Blutserums lässt sich auch die Acidität des Magensaftes resp. Mageninhaltes mittels Concentrationsketten, mit Wasserstoffelektroden auf elektrometrischem Wege bestimmen. Es ist dasselbe Verfahren, das in die physiologische Chemie durch *Bugarszky* und *Liebermann* eingeführt wurde und seitdem schon öfter Anwendung fand. Bekanntlich beruht dieses Verfahren auf dem Messen des elektrischen Potentials, welches bei der Berührung zweier Lösungen von verschiedenem Hydrogenionengehalte entsteht. Da die Grösse des Potentials eine bekannte Funktion des Verhältnisses des Hydrogenionengehaltes der zwei Lösungen ist, so lässt sich aus der gemessenen elektromotorischen Kraft der Hydrogenionengehalt der einen Lösung leicht berechnen, wenn derjenige der anderen Lösung bekannt ist. Neuerdings hat nach demselben Princip *P. Fraenkel* den Hydrogenionengehalt des reinen Magensaftes vom Hunde ermittelt, bei dem er einen «kleinen Magen» nach *Pawlow* anlegte.

Mit Concentrationsketten habe auch ich den Hydrogenionengehalt des Magensaftes nüchterner Menschen zu bestimmen gesucht. Die von mir benutzte Concentrationskette war stets die folgende:


H / HCl in / NaCl / NaCl Mageninhalt H

Die Versuchanordnung war ganz genau dieselbe die mein Schüler *G. Farkas*, zur Bestimmung des Hydroxylionengehaltes des Blutserums verwendete und vor einigen Jahren genau beschrieb. Auch habe ich seine kleinen Platinelektroden benützt, die vor kurzem auch *Pfaundler* gute Dienste leisteten bei seinen Untersuchungen über die Alkalinität des Säuglingsblutes. *Pfaundler* hat sie auch beschrieben und abgebildet. Die elektromotorische Kraft der angegebenen Concentrationskette habe ich nach dem Compensationsverfahren mit einen empfindlichen Deprez-d'Arsonval'schen Drehspulengalvanometer gemessen. Zu den kleinen Elektroden genügen bereits 1-2 cm^3 Flüssigkeit. Ich habe zur Controle jeden Mageninhalt mit zwei verschiedenen Elektroden gemessen. Die Elektroden wurden mit dem unfiltrirten Mageninhalt gefüllt, und nachdem sie noch mit Wasserstoff beschickt wurden, 8-10 Stunden stehen gelassen.

Im Ganzen habe ich von 13 magengesunden Menschen den

10-12 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme mittels der Boas'schen Expression durch eine Magensonde gewonnenen Mageninhalt untersucht. Die Expression wurde von Dr. P. Hári stets um 8 Uhr morgens eingeführt nachdem der Betreffenden streng aufgetragen wurde nach dem Abendessen nichts mehr zu sich zu nehmen. Tatsächlich fanden sich auch nie Speisereste im ausgeheberten Mageninhalte da immer eine farblos höchstens schwach getrübt mehr oder minder zähflüssig war. Seine Menge betrug 2-25 cm³. Mit Ausnahme einer einzigen reagierten alle auf Lakmuspapier sauer; nur Nr. VI. blaute das rote Lakmuspapier.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle I. zusammengestellt:

Nummer des Mageninhaltes	Datum der Untersuchung	Gefundene elektromotorische Kraft Volt	H-ionen (gr. aequiv.) in 1 L	Dem H-ionengehalt entsprechende HCl		Anmerkungen
				gr. aequiv. pro L	% (gr. in 100 cm³)	
	1904					
I	5/XII	0,0316	0,035	0,036	0,13	* In den Concentrationsketten von der Zusammensetzung H ¦ $^1/_{100}$ HCl in $^1/_8$ NaCl ¦ $^1/_8$ NaCl ¦ Mageninhalt ¦ H war die mit dem Mageninhalte bephikte Elektrode der positive Pol; nur bei den Mageninhalten N° III, IV und VI war sie negativ. N° VI bläute das rote Lakmuspapier.
II	11/XII	0,0205	0,022	0,023	0,08	
III	14/XII	0,1139*	0,00010	0,00010	0,0004	
IV	20/XII	0,0849*	0,00042	0,00042	0,015	
	1905					
V	2/II	0,0346	0,039	0,040	0,15	
VI	12/II	0,344 *	$(1,2 \times 10^{8})$	—	—	
VII	12/II	0,0493	0,085	0,089	0,33	
VIII	3/III	0,0063	0,013	0,013	0,05	
IX	—	0,0208	0,023	0,024	0,08	
X	7/III	0,0115	0,016	0,016	0,06	
XI	14/III	0,0340	0,039	0,040	0,15	
XII	17/III	0,0289	0,032	0 033	0,12	
XIII	25/III	0,0268	0,029	0,030	0,11	

Die in der dritten Columne der Tabelle aufgezählten Werte des Hydrogenionengehaltes (in gramm æquivalenten pro L) drücken in rationeller Form die Acidität d. h. den Gehalt an freier Säure aus ohne Rücksicht darauf von welcher Säure die Hydrogenionen stammen. Ist die Säure bekannt, so lässt sich die Zahl der in 1 L vorhandenen Gramm-Molekülen berechnen. Ist z. B. für eine HCl Lösung ermittelt worden, dass sie in 1 L 0,117 gr. æqu. Hydrogeniónen enthält, so enthält die Lösung pro L 0,117:

0,939, 0,125 gr. æquiv. HCl, da der den angeführten Wasserstoffionen entsprechende Dissociationsgrad für HCl 0,939 beträgt.

Für den Wasserstoffionengehalt der von mir untersuchten Mageninhalte schwankt der Dissociationsgrad zwischen 0,93 und 0,99. (Der kleinere Wert entspricht dem höheren Wasserstoffionengehalt). Auf diese Weise habe ich die Werte der 5. und 6. Columne berechnet. Diese Umrechnung des Wasserstoffionengehaltes auf die entsprechende Säure ist nur dann ganz richtig, wenn es sich um *reine* Säurelösungen handelt; denn wenn, wie es beim Mageninhalt der Fall ist, auch andere Substanzen zugegen sind, welche elektrolytische Dissociation beeinflussen, so ist die Rechnung natürlich mit einem Fehler behaftet. Aber auch so erfährt man aus ihr ganz genau welcher reinen HCl Lösung die tatsächliche Acidität entspricht, denn die Stärke der Säure drückt der Gehalt an H-ionen aus.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass ich berechtigt war den H-ionen als ausschliesslich aus HCl stammend zu betrachten, da im nüchternen Magen, der absolut keine Speisereste enthält, nur eine Säure, die HCl vorhanden sein kann.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, ist der Mageninhalt gesunder nüchterner Menschen fast ausnahmslos sauer. Nur in einem Falle — Nr. VI — bläute er Lakmuspapier und enthält weniger H-ionen ($0,12 \times 10^{-7}$) als das destillirte Wasser, welches $0,8 \times 10^{7}$ gr. æqu. H-ionen pro L enthält. Dem H-gehalt von $0,12 \times 10^{7}$ entspricht ein HO-gehalt von $5,3 \times 10^{-7}$ (1), d. h. dieser Mageninhalt war tatsächlich alkalisch. Sehr schwach sauer waren die Mageninhalte Nr. III und IV. Der H-ionengehalt der übrigen schwankt zwischen 0,016-0,085 gr. æqu. pro L, was einem Gehalt an freier HCl von 0,016-0,089 gr æqu. oder 0,06 % resp. 0,33 % entspricht; die meisten enthielten 0,02-0,03 gr æquiv. H-ionen d. h. etwa 0,1 % HCl entsprechende freie Säure.

Die Zahlen zeigen ziemlich grosse Schwankungen, was darin seine Erklärung findet, dass ich ja nicht *reinen* Magensaft untersuchte, weil das Verschlucken des Speichels nicht verhindert war. Je nachdem vor dem Ausheben mehr oder weniger Speichel verschluckt wurde, enthielt der gewonnene Mageninhalt weniger oder mehr freie Säure. Auch die Lage der Magensonde kann von

(1) Nach der für alle wässrigen Lösungen bei 18°C giltigen Formel $\frac{0.64\ 10^{-14}}{CH}$ = COH berechnet (COH = Concentration der HO; CH = Concentration der H-ionen).

Einfluss sein. Liegt ihr Ende im Fundustale, so wird der Saft saurer sein als wenn es im Antrum pylori liegt. Eben weil ich nicht speichelfreien Magensaft untersuchte, war die H-Concentration, mit Ausnahme eines Falles, auch geringer wie die, welche *P. Fraenkel* in reinem Magensafte eines Kindes mit vollständigem Oesophagusverschluss gefunden hat. Die Secretion wurde hervorgerufen, in dem *Fraenkel* das Kind Zuckerwerk kauen liess, nachdem der Magen gründlich von retinierten Speiseresten befreit war. Die zwei untersuchten Portionen entstammen zwei einige Wochen auseinander liegenden Versuchen: sie enthielten 0,063 resp. 0,083 gr aequiv. Hidrogenionen pro L, also ebensoviel wie der Magensaft des Hundes.

Meine Werte sind aber auch deshalb kleiner, weil es sich um den Magensaft *nüchterner* Menschen handelt und mit Rücksicht auf diesen Umstand sind die von mir gefundenen Hydrogenionwerte relativ hoch, was wieder dafür spricht, dass der untersuchte Mageninhalt zum grössten Teile ziemlich *reiner*, nur mit sehr wenig Speichel gemischter Magensaft war.

Ausser dem Hydrogenionengehalt habe ich bei den letzten Proben, von welchen mir genügende Mengen zur Verfügung standen, mit 1/10 NaOH den Säuregehalt titriert u. z. in parallelen Versuchen mit Congoroth resp. Phenolphtalen als Indicator. Die Resultate enthält die folgende kleine Tabelle in welcher ich auch den Säuregehalt aus der H-ionenconcentration berechnete.

Nummer des Versuches	Säuregehalt (Acidität) aus des H-ionenconcentration berechnet		Titrierter Säuregehalt			
			Indicator: Congoroth		Indic.: Phenolphtaleïn	
	Gr. æqu. HCl pro L	100 cm³ neutralisieren 1/10 NaOH cm³	Gr. æqu. HCl pro L	100 cm³ neutralisieren 1/10 NaOH cm³	Gr. æqu. HCl pro L	100 cm³ neutralisieren 1/10 NaOH cm³
X	0,016	16	0,022	22	0,031	31
XI	0,040	40	0,038	38	0,042	42
XII	0,033	33	0,040	40	0,045	45
XIII	0,030	30	0,042	42	0,052	52

Es ist ersichtlich, dass die mit Congoroth erhaltenen Werte besser mit der aus dem H-ionengehalt berechneten Säureconcentration übereinstimmen, wie die Phenolphtaleinwerte. Letztere sind alle zu hoch; ich muss aber wiederholen, dass die Berechnung des Gehaltes an freier Säure aus der H-ionenconcentration nicht einwandfrei ist, dass der berechnete Wert wahrscheinlich hinter

dem wirklichen zurückblieb, weil im Mageninhalte solche Substanzen vorhanden sind, die die Dissociation der HCl zurückdrängen. Warum die durch Titration erhaltenen Werte einmal besser, das anderemal schlechter mit dem elektrometrisch ermittelten übereinstimmen, müssten weitere systematische Untersuchungen fesstellen, was natürlich nichts an der Tatsache ändert, dass das wirkliche Mass des Gehaltes an freier Säure die H-ionenconcentration ist, die man durch Titrieren nicht erfahren kann. Für die Pepsinverdauung ist jedenfalls der Gehalt an «*freier Salzsäure*» massgebend, wenn auch, wie schon erwähnt, besonders unter den Klinikern die Ansicht verbreitet ist, dass es nur auf die «physiologisch wirksame» Salzsäure ankommt. Wie unsicher die Basis ist, auf welche sich diese Annahme stützt, zeigt unter anderen eine unlängst erschienene wichtige Mitteilung *Leo*'s, aus der hervorgeht, dass das Pepsin fast wirkungslos ist, wenn nur so viel HCl vorhanden ist als das Fibrin zu binden vermag. Schon dieser eine Befund macht weitere und eingehende Untersuchungen notwendig, um den Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit des Pepsins und der H-ionenconcentration festzustellen, welche voraussichtlich die physiologische Wirksamkeit der vorhandenen HCl—gebunden oder nicht—bestimmen wird. Zur Entscheidung dieser Frage ist es vor allem erforderlich die H-ionenconcentration des Mageninhaltes in verschiedenen Stadien der Verdauung zu untersuchen, was auf keine grosse Schwierigkeiten stossen wird.

Discussion

M. Carracido dit à M. Tangl que, si l'ion hydrogène existe dans le suc gastrique et est indispensable pour l'activité de la pepsine, dans l'hypochlorhydrie le défaut d'acide chlorhydrique est compensé par une grande quantité d'acides organiques qui, avec leur ion hydrogène, doivent activer la pepsine et cependant, dans l hypochlorhydrie, la puissance digestive est très ralentie.

M. Tangl: Mit dieser Methode könnte sehr wohl der Einfluss verschiedener Säuren auf die peptische Verdauung untersucht werden.

SÉANCE DU 21 AVRIL

Présidence: MM Franz Tangl, Rodriguez Carracido et Thorvald Madsen.

Constitution des albuminoïdes et en particulier des nucléines

Par M. Charles Lepierre, Coïmbre (v. page 71).

Discussion

M. Carracido dit qu'il n'est pas du même avis quant à la 2e conclusion, où il est dit que le procédé de Kössel est supérieur à celui de Schützenberger, parce que celui-ci pulvérise la molécule, tandis que celui de Kössel conserve les bases hexoniques, dont l'existence est inadmissible dans la constitution de la molécule albuminoïde. Dans les semences des conifères (organismes végétaux inférieurs, dans la série philogénétique), on a plus d'arginine que dans les végétaux supérieurs.

M. Charles Lepierre répond que Schützenberger a obtenu des résultats différents avec les différents albuminoïdes, ce qui prouve que la méthode n'est pas aussi *pulvérisante* que le prof. Carracido le pense. D'un autre côté, Fleurent a vérifié que les substances végétales renferment des albuminoïdes très différents des albuminoïdes, car ils donnent de l'acide aspartique et de l acide glutarique.

Du reste, la complexité si grande de ces corps occupera longtemps encore l'attention des chimistes.

Contributions à la chimie physique des enzymes et hémolysines

Par M Thorvald Madsen, Copenhague (v page 96).

Discussion

M. Bello Moraes dit: Je désire faire remarquer la lueur toute nouvelle et exacte qui se dégage de ces investigations, lesquelles nous montrent qu'il y avait quelque vérité dans l'ancien empirisme, quand il considérait la fièvre comme une défense de l'organisme.

M. Lepierre présente une brochure: *Laboratoire de microbiologie et de chimie biologique à l'Université de Coïmbre.*

SÉANCE DU 23 AVRIL

Présidence: M. MAX VERWORN.

Nos connaissances actuelles des processus physiologiques dans le système nerveux

(Unsere heutigen Kenntnisse von den Vorgängen im Nervensystem)

Par M. MAX VERWORN, Göttingen (v. page 25).

DISCUSSION

Il est tout naturel, dit M. VERWORN, que la question des procès physiologiques qui se produisent dans les éléments du système nerveux se mette en relation avec la question des neurones.

Dans la question des neurones il faut distinguer deux points qui sont tout à fait indépendants l'un de l'autre.

Le premier point est la question de l'unité cellulaire des deux éléments nerveux (de la cellule et de la fibre nerveuse).

Malgré les travaux de Apáthy, Bethe, Nissl, et Oskar Schultze, je ne trouve, jusqu'aujourd'hui, aucune raison assez convaincante pour abandonner la doctrine des neurones. Mais ce point est tout à fait indifférent pour le physiologiste.

L'autre point est la question du siège des procès spécifiques nerveux. Apáthy, Bethe et Nissl ont prétendu que les procès spécifiques se produisent dans les fibres nerveuses et que les cellules nerveuses ne sont sinon des centres nutritifs pour les fibres.

Ces vues sont en contradiction complète avec nos expériences sur les phénomènes de la fatigue et de l effet électif des substances toxiques comme la strychnine, la morphine, le phénol et d'autres. Tous ces phénomènes démontrent que les cellules nerveuses centrales sont des stations dans les chemins nerveux, lesquelles sont le siège des procès spécifiques et qui déterminent la force des impulsions nerveuses qui se produisent.

Quant aux procès qui se produisent dans les deux éléments, la cellule et la fibre nerveuse, le moment principal me semble de les considérer au point de vue du métabolisme cellulaire général.

Nos recherches sur la fatigue et la restitution après le travail nerveux nous ont démontré que la partie du métabolisme entier de la cellule nerveuse centrale, qui est toujours touchée plus profondément, c'est le métabolisme de l'oxygène. Le degré d'excitabilité de la cellule nerveuse dépend de l'oxygène. Le travail nerveux est accompagné d'une consomption de l'oxygène. Quand la consomption de l'oxygène, qui se trouve en réserve dans la cellule nerveuse, est arrivée jusqu'à un certain degré, la cellule devient réfractaire à toutes les excitations. La phase réfractaire de la cellule nerveuse qui est, dans les cellules normales de la grenouille, à une température de 18 degrés, à peu-près d'un dixième de seconde, peut être éloignée par la consomption de l'oxygène, jusqu'à une minute et plus encore. La restitution de la fatigue se produit sous l'influence de l'oxygène en quelques minutes.

Presque tous les moments différents qui touchent la cellule nerveuse, en première ligne, changent l'excitabilité en frappant le métabolisme de l'oxygéne.

La narcose se produit par une paralysie de la faculté de récepter l'oxygène. La paralysie par de hauts degrés de temperature est l'effet d'une consomption de l'oxygène qui surpasse énormément l'introduction de l'oxygéne dans la cellule.

Je ne peux pas nommer tous les cas spéciaux que j ai cités dans mon rapport.

Quant á la fibre nerveuse, il n'est pas possible, comme on l'a souvent essayé, de séparer la fonction, c'est-à-dire, la conductibilité du métabolisme. Nous avons réussi à demontrer que l'excitabilité et la conductibilité nerveuse sont déterminées par l'oxygène. Il y a un parallélisme complet entre la cellule nerveuse et la fibre nerveuse, sauf que la fibre nerveuse est caractérisée par une activité énorme de l'oxygéne. On peut suffoquer la fibre nerveuse dans une atmosphère pure de nitrogéne. Après avoir perdu complètement son excitabilité, la fibre nerveuse redevient excitable á nouveau aprés l'application de l'oxygène, dans un quart de minute et moins.

Jusqu'aux dernières années on n'avait pas réussi à fatiguer la fibre nerveuse Aujourd'hui nous connaissons la fatigue de la fibre nerveuse aussi bien que la fatigue de la cellule nerveuse. Si nous suffoquons une fibre nerveuse dans une atmosphère de nitrogéne, nous trouvons un point dans lequel la phase réfractaire est retardée jusqu'à un dixiéme de seconde Quand les excitations se suivent á un intervalle moindre qu'un dixiéme de seconde, la fibre nerveuse ne répond pas á l excitation.

La conductibilité est une fonction de l excitabilité. Si l'excitabilité, par conséquence de suffocation ou de narcose, est diminuée jusqu'à un certain degré, qui dépend de la longueur de l'espace influencé, la conductibilité disparaît subitement.

Quant á l'analyse de la conductibilité, la seule chose qu'on puisse dire en toute assurance c'est que le processus de la conduction nerveuse est basé sur le métabolisme de la fibre nerveuse. La conduction nerveuse se produit par la transmission d un procès métabolique d un point de la fibre à l autre. Sur les forces qui causent cette transmission, qui ressemble à la transmission d'une explosion, nous ne pouvons dire rien de certain pour le moment. Il n'est pas vraisemblable que ce soit une transmission au moyen de la chaleur comme chez les corps explosibles. Il est plus vraisemblable qu'il s'agisse d'une transmission par des courants électriques de concentration. C'est tout ce que nous savons jusqu'à présent sur les procès physiologiques dans les éléments nerveux.

Les phénoménes nerveux complexes se composent de ces procés élémentaires.

M. Carracido dit qu'à l'action d'excitation de l oxygéne doivent être ajoutées les actions hydrolitiques en se basant sur la présence de la myéline dans la matiére nerveuse, laquelle doit être produite par un partage des matiéres albuminoïdes comme celui qui dépose dans les organismes les matiéres grasses.

M. Philomeno da Camara dit que les recherches du prof. Verworn montrent la parfaite parité entre la fonction de l élément nerveux et celle de l'élément musculaire. Dans les deux cas, il y a absorption d'oxygène pendant le fonctionnement de. l'élément. Il s'agit donc d un phénoméne chimique qui se développe dans la cellule et dans la fibre, lesquelles réunies constituent un seul élément: le neurone.

L'orateur demande des explications sur la technique employée pour exciter séparément la fibre et la cellule.

M. TANGL demande si des expériences quantitatives ont été faites à l'égard de l'absorption d'oxygène et si a été prouvée la production de CO_2.

M. BELLO MORAES insiste sur l'influence de l'hydrolise.

M. OLIVEIRA SOARES demande au prof. Verworn si le fait cité dans son rapport des fibres nerveuses pouvant demeurer pendant quelque temps complètement indépendantes des cellules et avoir les mêmes fonctions que celles-ci ne pourra pas être invoqué en faveur des défenseurs de la théorie neurogénique des contractions cardiaques.

M. VERWORN dit au prof. Carracido: Die Möglichkeit welche Herr Carracido andeutet, lässt sich in besten Einklang bringen mit den Erfahrungen am Nerven.

M. Oliveira Soares: Die Tatsache dass an der ganglienzellenlosen Herzspitze durch Reizung rhythmische Wirkungen sich hervorbringen lassen, spricht nicht unbedingt gegen die neurogene Theorie.

Dans l'après-midi les membres de la section ont visité le laboratoire de chimie de la Station Agronomique de Lisbonne, où ils ont été reçus par MM. Joaquim Maria dos Santos, directeur, Osorio de Barros, sous-directeur, Dr. Otto Klein, chef des travaux pratiques de chimie, par les chimistes-analystes Almeida Ferraz et Talone, et par les autres employés supérieurs de l'établissement. Le savant professeur Verworn s'est intéressé à la section de physiologie du laboratoire et s'est renseigné en détail auprès du dr. Klein. M. Carracido qui, comme on sait, est professeur de chimie biologique à l'Université de Madrid, a surtout remarqué la superbe installation du laboratoire. Ces deux Messieurs, comme, du reste, tous les autres congressistes, ont eu des paroles de grand éloge pour toute son organisation. Après la visite, ils ont goûté le miel produit dans l'établissement et qu'ils ont trouvé de qualité supérieure. Les prof. Philomeno da Camara et Carracido ont écrit, sur le livre des visiteurs, des phrases hautement élogieuses pour l'établissement dont l'installation les a laissés émerveillés.

Dans le même après-midi, la section visita le Musée ethnologique situé à Belem.

SÉANCE DU 24 AVRIL

Présidence: M. LADISLAS D'UDRANSKY

Sur l'action physiologique et pathologique du radium, spécialement au point de vue de l'œil

(Ueber die physiologische und pathologische Wirkung der Radiumstrahlen mit besonderer Berücksichtigung des Auges)

Par M. A. BIRCH HIRSCHFELD, Leipzig (v. pag. 56)

M. BORGES DE SOUSA dit: Le rapport très intéressant de M. Birch-Hirschfeld me semble mettre bien à point la question encore controversée de l'action du radium sur les différents tissus et sur les cellules. Sur l'emploi thérapeutique de cette subtance dont on s est beaucoup servi en ophthalmologie, surtout dans le trachome, les résultats ne sont pas concordants; il semble que la plupart des ophthalmologistes emploient plus volontiers les rayons Roentgen, dont l'action est plus rapide. Telle est l'opinion de M. Treacher Collins dont l'expérience sur le sujet est considérable.

Muscular Action

Par M. RICHARD J. ANDERSON, Galway

It is generally admitted that:

Muscle work is done at the expense of the ternary substances of the organism.

Exclusively when these substances are abundant.

Essentially in all cases.

Muscle borrows from proteid energy only when alimentation is insufficient.

Hydrocarbons are used by contracted muscle.

(1). Glycogen of muscle diminishes during contraction of muscles.

(2). Blood going through muscle loses more sugar during contraction than during repose.

(3). Respiratory quotient increases and approaches unity (in certain cases, at least), which means disposal of hydrocarbons.

Therefore decomposition of glycogen, sugar or both, takes place in the blood passing through muscle during activity.

The question of the exact forms in which they are present for muscle use is not yet resolved satisfactorily.

After all the glycogen has disappeared, and when the respiratory quotient has diminished the muscle cannot change by the blood sugar into glycogen, in a starved dog, or a starved rabbit.

It cannot change sugar into glycogen in *diabetes*, because the organism has not the power to use the sugar.

Proteids can, no doubt, be changed into sugar, and this sugar may be used by muscle.

Fats are possibly changed into sugar in muscle, and one has many illustrative cases of conversions of this kind.

Fats, however, may be reduced direct. This may not be probable, for sugar is stored up as starch in plants, or as oil. Before their consumption a conversion into sugar seems in every case probable.

The popular view with reference to the appropriation of carbonic acid gas in plants is that formaldehyde first is formed which is by polymerisation changed into sugar, and sugar becomes changed into starch for storage. Hence it is not improbable that the method of breaking up may in some cases be attained by the same road (recoverably, of course). Oxydation would explain the splitting up of formaldehyde into water and carbonic acid.

One cannot say for certain that the oxygen in the corpuscles acts as the oxygen in peroxide of hydrogen, but rather as oxygen absorbed by charcoal, or the H absorbed by some substances.

The contraction of the muscle is usually attributed to the action of the muscle plate, which is in relation with muscle + nuclei.

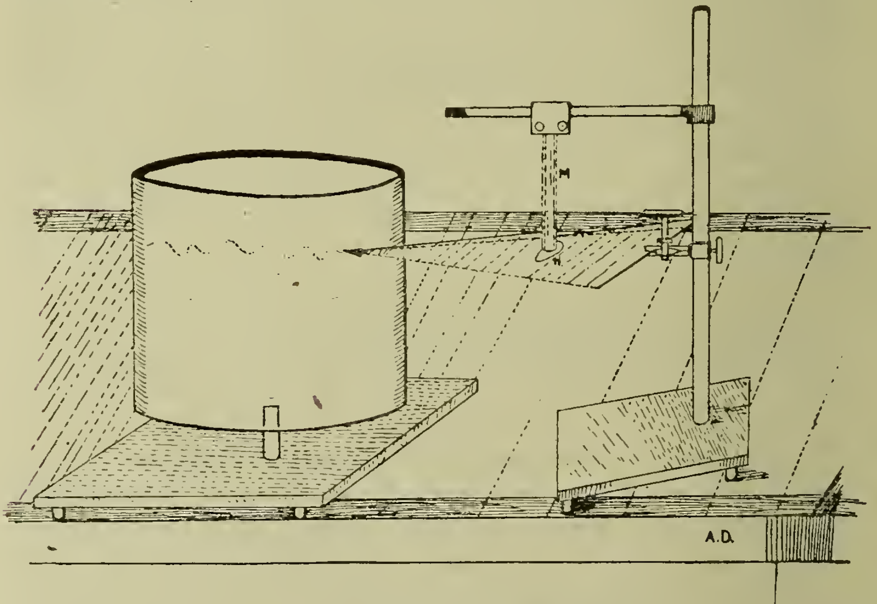
(2) Sarcolemna (telolemma) + nuclei.
has (3) A Granular basement substance + nuclei.
(4) With nerve arborizations (with nodes, swellings etc.) + nuclei, derived from nerve to fibre.

Without any under assumption it may be suggested that whilst the nerve may excite muscle action, paralysis or temporary suspension of conductivity in any of the media between the nerve and the muscle may give rise to relaxation. Curari may affect the continuity, apparently not by paralysing the nerve elements proper, but by influencing the medium. Hence the curarisation does not affect the direct stimulus of the muscle by depriving the muscle of the action of the plates, at least not necessarily so, for these plates may be intact as far as the nuclei are concerned, whilst the medium between these and the nerves may be for pra-

ctical ends rendered useless. If this be so, the fundamental nuclei of the plate may maintain their activity, which may stimulate by their products the fibres with which each set is connected.

The fact is that the nuclei in the muscle sheath are developed as the sheath itself, no doubt, in response to the gradual growth of the muscle, and a kind of symbiosis exists between the muscle and sheath, so thac a change in the one is apt to be attended with a change in the other, as Schiefferdecker has proved for some tissues.

If one make a muscle preparation of the sartorius (see A) the frog having been previously curarised and killed, the nerves are put out of action. If now the heart of another frog is selected and placed on a triangular piece of paper fixed by its base, and furnished with a pen P at its apex, the curarised sartorius may be fixed in a clamp above the heart, and may be allowed to rest by its other end on the heart. The muscle in contracting draws up the heart and lever, and the pen can be made to write on the drum D [1].



It is evident that the contractions may be due to any cause within (beyond) the range of the nerve, although it is diffi-

(1) Kühne's Untersuchungen, 1883.

cult to delimit the nerve district. The actual tissues are of course those of the nerve, the sheath of Henle, the sheath of Schwann (the myelin sheath) and the axis cylinder proper. The terminal plate has the fundamental substance, the nodes (trophic) of arborization and the nodes (nuclei) of the sheath. The foundation nuclear bodies are of values different to the arborization in the forks of which lies the granular substance. The arborizations are, of course, more distinctly connected with the nerves of distribution. The node seems to be the point connecting the nerve of distribution with the arborescent branch. One must also take into account the sensory nerves proper of muscle which take cognisance of the degree of contraction. How far does curari extend? We are only certain that it reaches to the muscle end of the nerve, how far it reaches into the muscle district one cannot say. Does curari touch the arborizations? or does it affect the trophic nuclei? or does its influence reach on to the foundation substance and the telolemma. W. Krause looks upon the plate as being external (not internal to the sheath) so that the oval bodies are most nearly related to the sarcolemma, and therefore to the muscle (symbiotically). The plate, no doubt, provides something that the muscle wants in accordance with our ideas of symbiosis, which may stand in good stead to the muscle in disposing of the hydrocarbons, whilst providing, perchance, a proper temporary stimulant which is lost after action. The plate may retain and supply the substances that help the neighbouring nerve cells and media. The continuity that is observed in contracting muscle seems, at first sight, difficult to explain without thinking of the nerve fibrils, but a moments' consideration will show that the contracting fibres themselves can appropriately convey the stimulus to adjacent plates. The waves that go along an œsophagus when divided are due to continuity of the central nerve parts or ganglia; the continuity of the contractions in the alimentary canal are of a somewhat different kind (and of the heart also), but one can scarcely dissociate these wholly from nerve continuity, as long as the connections remain. The contractions of the heart are again made under different circumstances. The muscle and the nerve contractions are peculiar. It will be remembered that Kühne noted (1) nerve fibre (2) termination with ramifications (with clear matrix), and, lastly, the granular bed or end organ with nuclei of bed.

In the frog nerve branches, pear-shaped nuclei of arborization, nuclei of sheath and lastly nuclei of muscle fibre.

Ranvier noted the sheath of nerve bifurcation, the node and the enlargement beyond node.

The terminal branch of axis cylinder.

Nuclei on branches of axis cylinder.

And nuclei of granular substance of end plate. It seems, therefore, though difficult to touch the exact spot where the curari acts, that the muscle is not completely severed from the plate, although the nerve is. A muscle contracts by a direct stimulus.

The time that elapses, from the stimulus given to the nerve until the contraction has taken place in the *sartorius*, is $\frac{3}{1000}$ sec., as the rate of propagation in nerve may be neglected, the time taken up in the plate or muscle, or both, and there if any operation is to be performed by the granular substance and nuclei, there is ample time. If an excreted substance is to be the result of the activity of the plate, there is time for that, if this substance compels the fibre to contract, the object is answered, so $\frac{1}{100}$ — $\frac{1}{300}$ of a second which seems lost, and is usually stated to be lost, is occupied in transmission through the end organs of the nerve. One reduces the latent period by direct stimulus. This is evidently because the contraction is by means of the plates and not by direct stimulus of the muscle, — the importance of distinguishing muscle waves that are aided, if not produced, by nerves from those that originate from a definite focus of stimulus (Rollett, Kronecker and Stirling).

The nerve stimuli give rapid waves of contractions, the muscle waves proper are slow. Rollett, who was unable to measure the time of propagation of the twitch, found the muscle wave proper going at 0.116 mm. per sec., and the length 0.097 mm. It is interesting and of great importance to attempt to explain the following well-known fact. An inadequate stimulus given to the muscle of a crayfish, which the muscle does not notice, may be followed by a second with apparently no effect. A third of the same value may be followed by a contraction, and a fourth, fifth, & sixth, may each be succeeded by increased contractions.

If we take the muscle plate proper as the source of the movement (or stimulus to movement), one can easily see that a good reason for the contraction of the muscle after reiteration of the stimulus may be sought in the nutrition and secretion of the «Plate», and attributed to that, and it may be due to the sufficiency of the stimulating secretion.

The fact that dextrose can be broken up into carbonic

anhydride and formic acid in the presence of carbonate of soda (kohlensaures Natron) by the action of ozone is not without interest here. One cannot suggest, however, that formic acid provides the stimulus which might be given by other substances before being neutralized or destroyed. Muscular contraction being, of course, out of all proportion to the stimulus which may for an individual fibre be inappreciable.

It must be remembered that Engelmann has by a neat experiment shown that a slight rise in temperature may affect the length of a fibre endowed with no vitality.

The importance of admitting a possibility of securing a contraction without the aid of nerve or heat (appreciable) is at once to be recognized. The nerve itself is, however, not curarized, whatever action curari has, that must be all spent beyond the nerve, and, therefore, in the plate or media, not in muscle and not in nerve. The question of the form in which muscles use the hydrocarbons is not solved.

There seems no doubt about the fact that glycogen is stored in muscle and is derived from the sugar of the blood. It seems likely that this substance is converted into sugar, and the latter into carbonic anhydride (through intermediate compounds) during the muscle work. The rapidity may be so great that the direct conversion of glycogen may take place in such a way as would represent a series of changes.

If fats and proteids are first converted into glycose and the amount of the latter be taken as proportional to the work done, then the power of producing a certain quantity of glycose would come in as a necessary factor.

If, however, one estimates the amount of heat produced by terminary fats, glycogen, saccharoses, glycoses, albumen, etc., then the isodynamy may be taken to measure the quantities.

The isodynamic theory is the more probable one, oxygen is not all employed or always employed in a simple form to burn a hydrocarbon or a proteid.

The following table given by Arthus gives the isodynamic calculated values and those actually obtained by experiment.

	Fats	*Sugar*	*Proteids*
Isodynamic value	0 694	1 769	1.631
Isoglycosuric »	0.694	1.117	1.395
Experimental determination	0.694	2.148	1.709

The blood that has passed through a resting muscle was found to have lost 9 per cent. oxygen and to have acquired 9,7 per cent carbonic acid.

The blood that has passed through an active muscle was found to have lost 12.26 per cent oxygen and to have gained 10 per cent carbonic acid.

Plants seem to prepare formaldehyde from carbonic acid and water. Polacci proved the presence of formaldehyde and obtained paraformaldehyde from them (Beilstein). Formaldehyde has been obtained by Bach from carbonic anhydride by the action of sunlight in the presence of solution of uranium acetate, and substances that unite with formaldehyde. Again dextrose gives CO_2 and formic acid under the influence of ozone, in presence of sodium carbonate. Formaldehyde polymerises to trioxymethylene $(CH_2O)_3$ and polymeric trioxymethylene is $(CH_2O)_6$. The same per cent composition is found in dextrose, formose, and other sugars are connected with formaldehyde.

A caramel-like substance polymerises trioxymethylene when glycerine mixed with dilute acid is electrolised. Again ozone gives with ethylene (C_2H_4) formaldehyde and formic acid. The electric current passed through CH_4 and O gives formic acid, trioxymethylene with milk of lime gives formic acid, and formose (Heintz) ([1]).

One need not say that formic acid can be broken up but not easily. Maltose, lactose, and dextrose are the three chief reducing sugars that one meets, although it has been established that many sugars are found in the blood of animals. Dextrose (diabetic sugar) gives alcohol on fermentation with yeast together with CO_2.

Maltose if acted upon by an inverting ferment gives dextrose. Inosite (not a sugar but related to alcohols) is also found in muscle. Hence one may opine that glycogen as stored, or dextrose derived from this or other sugars, may break up into substances under the influence of the muscle nuclei, or the nuclei of the plate. If any one of these products be for the moment irritating or poisonous the muscle would probably be induced to contract. It was supposed by professor Huxley that the activity of nerve (nerve

---

([1]) If an aldose be obtained by condensing formaldehyde, then a lævulose or other ketose might further result. *(Renard Hill, Pembrey* and *Bedvardt).*

impulse &c) was due to causes other than chemical changes. Professor J. J. Charles gave some years ago a series of reasons and facts to show that there were many grounds for holding an opinion different from this. In muscle the changes, that consist in certain of the lower links that connect nerve with muscle, may be due to chemical agents.

The question of nerve irritability scarcely comes in, although it may not be absolutely unfatiguable, yet one may note that some are of opinion that, if one stimulated a motor nerve near the centre, the result is more efficient than at any point nearer the muscle, although the irritatibility varies, some are of opinion that the excitability does not increase with such multiplied force as one follows the nerve down to its terminal.

Mechanical stimuli, whether one takes shocks, compression, and especially sections, all modify the excitability. Sections seem, when incomplete, to augment it generally. The outer fibres of a nerve may possibly be alone excited (Gotch),

Dilute neutral solutions augment the excitability of the neuron. The same substances, if concentrated, diminish it. It is difficult to give a chemical stimulus to a muscle, and keep it local. Anaesthetics, ether and chloroform, especially, commence by increasing and afterwards diminish it.

The sensory nerves in muscle may cause the usually afferent stimuli. One may speak of the vascular nerves and trophic nerves or rather motor nerves proper.

Von Kries is of opinion that a relaxation may occur on a stimulus induced by overstretching. It has been suggested that the weight may act as a stimulus and that this may, within certain limits, increase the irritability of the muscle. There may be a discharge that may irritate, and the substance causing this may be removed or neutralized immediately after its production.

If we take the latent-period at $^{1}/_{300}$ part of a second, then one may look upon the cells of the granular foundation (plate) substance as taking time to prepare what would stimulate the muscle.

A rise in temperature promotes cell activity, and therefore would promote activity of the plate cells. Increase of excitation tends to increase the discharge from cell, and this would tend to abbreviate latent periode in muscle.

Lowering of temperature, advent of exhaustion in a gland, poisoning by disintegration material, insufficient vascular supply, all tell on the gland.

The disintegration products are mostly washed out of a gland, but muscle is still fatigued after washing out the muscle, and Ranke showed that muscle remained exhausted after the vessels were washed out.

The blood of fatigued muscle causes fatigue (Mosso). Drugs administered may cause a flux or cessation of secretion by glands, e.g. iodide of potassium, atropia, &c, strong solution of salts.

Alkaline serum of fatigued muscle induces fatigue (Abelous).

The same result as last mentioned may be urged.

Indirect excitation leads to a pause, but direct excitation gets rid of part of the delay.

Direct excitation gives rise to contractions after indirect excitation fails, the failure may be due to any one of the links in the chain being thrown out of action.

Latent period	
is for fresh muscle $\frac{1}{300}$ sec. or less.	In gland
It diminishes when temperature of muscle rises until optimum temperature is reached.	Moderate heating promotes activity.
It diminishes when excitation is increased.	Great excitation gives abundant flow of secretion.
Increases when temperature lowered.	Secretion diminishes.
Increases with fatigue.	Secretion slows with fatigue.
Increases as products of disintegration increase (in case of insufficient circulation).	Secretion of a gland diminishes if circulation fail.
Increases with extending weight.	
Muscle is the seat of electrical phenomena during latent period.	Increases with afferent stimuli.

Period of increasing energy $\frac{1}{1000}$ second mean duration.	duration shorter the feebler the stimulus „ „ „ less the weight. „ „ „ less the fatigue.	This seems to be true of glandular structure.
Period of diminishing energy a little longer than last.	duration shorter the feebler the stimulus „ „ „ less the weight. „ „ „ less the fatigue.	

A delay would take place if the muscle plates secreted a stimulant.

Inefficient excitants increase irritability of *muscle*, or a muscular excitant sufficient to produce contractions augments the excitability of muscle.	The firt secretion may be feeble Secretion depends on the strength of the current.
In single stimulus contraction of muscle diminished by $\frac{1}{5}$ In tetanus by $\frac{2}{3}$ — The amplitude of the muscle curve produced by the maximal stimulus does not correspond to the maximum contraction possible of the muscle.	
1. The second excitation if produced at end of first, another of the same kind succeeds.	The second result is likely to be the same as the first.
2. If second be applied during first, then a second spasm occurs which is added to first, of which it augments the amplitude and duration.	If second be added there is increased secretion.
3. If second excitation be caused during the latent period of the first, it only produces one spasm, the amplitude of which is not greater than that produced by a single excitation.	A second stimulus may give rise to a second flow.
4. Stimulating motor nerve of curarized animal does not make muscle contract.	Stimulating the distal end of the tympanic nerve causes secretion from salivary gland.

The rest of the muscle enables the parts to recover, waste products to be wasted out, the nerve plates to accumulate the proper substances for the development of their products. The ferment whatever its nature takes time to form. The washing out of the vessels is one thing, the free circulation of blood is another; but the most important seems to be the recovery of the end plates without this recovery.

The muscle must act dull and the animal must feel stale. For some muscles and some animals the work may be done without method, the trophic influences may be called away from the most important muscle or nerve cells. A long periodof rest may be necessary for the animal to recover the *status quo ante*, «the clean state», the beginning *ab novo*.

The animal (man perhaps) loses his facility of thought and action and the loss is now considered to be due to causes different from toxic ones. Hence comes in rest not merely of the muscle plates but of the central connections for the reason based on the trophic effects. Let this rest be given and the freshness, crispness and precision return.

Refering then to the question of fatigue it is obvious that hard mental work affects the muscle capacity and may do so immediately or indirectly by the reflexes or by certain special nerves, all this of course in the intact body. This has been proved by Mosso. And stimulation of the nerve of a limb that the will failed to move was succeeded by contraction.

In paralysis due to strychnia stimulation, Verworn says the products are toxic. It is probable that exhaustion of the plate is concerned in this work. Eve acknowledged that the carbonic anhydride alone is not the chief factor in inducing fatigue. Yet mental work may be followed by general fatigue. It seems therefore that the material provided for the proximal end of the neurons may be at fault.

There seems therefore to be a definite motive force which long continued action of muscle or muscle centres weakens or suspends.

No substances yet discovered enable one to conclude that the cause of fatigue is due to toxic substances in the blood. There seems to be no proof that «staleness» in horses or men is due to an accumulation or maintenance of toxic substance in the blood. It is well known that horses do not work so long efficiently in a flat country as in a hilly one. The explanation that horses can rest going down the hill is not sufficient. Besides horses are much fitter for work after a prolonged rest than after their daily routine.

The systematic and prolonged labour in some districts or regions leads often to failure of proper coordination. Those who can travel become restored by rest and change. It has been suggested that the use of alcohol has arisen from this tendency to overwork or to engage in prolonged undertakings. Cheerful ways and thoughts, sometimes change of occupation with the useful adjunct of good air, soothing companionships, change of scene, of climate, even of country and language for a time. Restoration can be accomplished only by adjusting the factors concerned in promoting the formation of the metabolic factors, whether they be

enzymes or ferments proper that escape the attention of physiologist and chemist alike, or simple products of the cells that are in relation with the muscle plate or sarcolemma. It may be useful to give, in a more graphic way, the special features characterising some of the chief active groups of civilized mankind, if we take the prevailing tendencies. One finds the productive powers supplemented by altruistic tendencies or forces that vary as much as the neural (mental) or neuro-muscular (skilled) or the reflex muscular work of these groups. The overstimulated find repose in those districts where every town is a *rus in urbe* and where the subtleties of an overworked imagination, perception or observation, are wasted amongst the light hearted and ingenuous inhabitants. The toxic accumulation of course disappear and what is still more important, the nerve cells and the muscle fibres are provided with something that enables them to get the ferment and the metabolic product (the fuel and the match), that enables the muscle to contract.

Not only so but the rest enables the organs to accumulate a store of the valuable material which assists the muscle to obey coordinately and coherently the impulses of the centres transferred to the muscle plates.

I have to acknowledge my indebtedness to the works Kühne, Krause, Arthus, Schäfer, Lenard Kill, Pembrey, Polacci and the records given by Haliburton.

SÉANCE DU 25 AVRIL

Présidence: M BELLO MORAES

M. OLIVEIRA SOARES, en son nom et en celui du secrétaire responsable, M. Cardoso Pereira, lit le rapport suivant:

Messieurs :

En terminant les travaux de la 2 ème section du XV Congrès International de Médecine à Lisbonne, le secrétariat de cette section, tout en vous remerciànt de votre collaboration si dévouée, se sent obligé de faire devant vous un rapport résumé de ces travaux.

Sans doute, le gros succès de notre section a été le profond

travail de M. le prof. Max Verworn sur «*Les connaissances actuelles des processus physiologiques dans le système nerveux.*»

Vous avez constaté vous-mêmes comme ce rapport a fortement attiré l'attention des membres de cette section.

Malgré les difficultés d'ordre théorique et expérimental du sujet, on peut dire que le rapporteur a été parfaitement à la hauteur de la tâche qu'il s'était imposée. Du reste, le prof. Verworn, dont la réputation est universelle, n'a pas besoin d'éloges spéciaux.

Si le but suprême des Congrès de médecine est de refléter les tendances de notre science, nous croyons ce but atteint par les travaux de notre section. En effet, comme vous avez remarqué, il a été présenté à la discussion des travaux qui montrent d'une façon bien évidente l'introduction de cette nouvelle science si pleine d'avenir, la chimie physique, dans l'étude des phénomènes biologiques et, comme il est naturel, dans la pratique. Vous savez que nous voulons parler du travail de M. le prof. Carracido et de celui de M. le prof. Tangl.

M. Carracido mérite tout spécialement tous nos remerciements, non seulement pour son travail, mais encore pour la parfaite assiduité à nos séances. Vous pouvez, Monsieur, compter avec toute notre reconnaissance.

Le rapport de M. le prof. Tangl, pour la clarté scientifique avec laquelle il a été exposé, a été aussi l'objet d'un vif intérêt de la part des membres de la section.

Mais, où cette tendance se cristallise, pour ainsi dire, c'est dans le superbe rapport du dr. Thorvald Madsen, rapport qui fait le pendant de celui du prof. Max Verworn.

Il est, sans doute, très intéressant de voir comment des phénomènes qui, il y a si peu de temps encore, semblaient être du domaine de la pure biologie, semblent vouloir se soumettre aux méthodes des sciences physico-chimiques.

M. Lepierre a présenté un rapport sur la «*Constitution des albuminoïdes*», que malheureusement nous n'avons pas eu le temps de faire imprimer et que nous n'avons pas eu pour cela le bonheur de bien apprécier dans son ensemble. Le rapporteur cependant a bien voulu faire un résumé de ce rapport devant nous et cela a été suffisant pour nous permettre de dire que M. Lepierre a traité son sujet avec un haut esprit critique. En effet, élève de Schützenberger, et des plus distingués, il était naturel qu'il prît, dans le débat, un parti. Cependant, vous avez vu avec quelle franchise il a déclaré que la question était trop complexe

et qu'elle attirerait, pendant longtemps encore, l'attention des chimistes.

Nous devons tous nos remerciements à M. Borges de Sousa pour la très nette exposition et critique qu'il a faite du rapport de M. Hirschfeld, qui n'a pu malheureusement venir à cause d'une indisposition passagère.

D'autres rapports et communications ont été présentés, mais le temps nous manque pour parler en détail de toutes ces œuvres si complètes, dont nous tenons à cœur de remercier les auteurs.

M. Rodriguez Carracido propose à la section le vœu suivant: «La section de Physiologie émet le vœu qu'il soit créé l'enseignement autonome de la chimie biologique en Portugal».

La section applaudit.

Communication

QUI N'A PU ÊTRE LUE DANS LES SÉANCES

Electrical energy the basis of Life's activities

Par M. Albert J. Atkins, San Francisco

In a series of experiments, extending over a number of years, I have been able to satisfactorily demonstrate the existence of currents of electricity throughout the entire organism. For the most part these experiments were made on living animals; the experiments were rendered painless to the animals by the use of local anæsthetics. In all my research work dr. Emma A. Lewis has been my constant co-worker and in all my experiments, I have received invaluable service from dr. H. W. Hunsaker; both these physicians reside in San Francisco.

Our first experiments were made upon lungs taken from freshly killed sheep. The lungs were inflated with oxygen gas and remained so, i. e., without loss of gas, until decomposition ensued. In other experiments, the inflated lungs were placed in a normal salt solution, kept at a temperature of 98 degrees F. They remained in this warm solution forty-eight hours, yet there was no perceptible loss of oxygen.

Going further in our experimental research, we performed tracheotomy on the living sheep. The lungs were inflated with oxygen, by means of a tube passed into the trachea, which was then tied and the animal instantly killed. Upon opening the cavity containing the lungs, they were found to be inflated to their full capacity, remaining so, without loss of oxygen, for an indefinite period. These experiments seem to show that oxygen gas cannot pass through a living membrane.

We have experimented on venous blood, submitting it to the action of currents of electricity, with the following results: coagulated blood was gradually made fluid by electrolytic action;

also its colour was changed from venous to arterial. This experiment shows that it is electrolytic action which causes rearrangement of the elements of the blood, with consequent change in the colour.

By the use of a Weston Galvanometer, we have been able to record an alternating current of electricity within the air-chambers of the living lungs, outside the blood stream. Our method of procedure was as follows: tracheotomy was performed on a live sheep; two especially prepared, platinum electrodes were inserted through the opening, one into the cavity of each lung, outside the blood stream. These electrodes were inculated nearly to the end, which terminated in a small bead of platinum, so as not to injure the delicate tissues of the lungs. At each inspiration and expiration of the animal, the needle of the galvanometer moved from zero point, alternately, to the right and to the left, registering an average current of about seven milli-volts value, positive and negative. The introduction of oxygen gas slightly increased the amount of electrical action taking place at this point.

In the brain, spinal cord, walls of the heart, walls of the stomach, in the liver and kidneys, the galvanometer registered currents of various values, which were generally alternating in character.

We have made especial tests on the stomach of a healthy man, by having him swallow a tube fitted with suitably prepared electrodes. At the points of contact, with the walls of the stomach, the electrodes were about an inch apart. When the circuit was complete, the galvanometer registered eight milli-volts of direct electrical current. The existence of this current shows the whole process of digestion to be electro-chemic; it also explains why the stomach does not digest itself, which is a question that has puzzled physiologists in all ages. The current of electricity causes the chemical action of digestion and, by reason of its resistence to these chemicals, prevents their action from extending into the walls of the stomach.

My latest experiment took place on the 12th. of December, 1905, at the stock yards of Messrs. Poly, Clayburgh & Co., by whose courtesy I was enabled to accomplish this work. The following is a full report from Capt. L. D. Wildman, Signal Corps, U. S. Army, who furnished and took charge of the government electrical instruments, used in this experiment.

Report

I take pleasure in making report of the experiment carried on under your direction, to determine whether there exists a difference of electrical potential in the brain of a living animal under all conditions, and whether the difference varied with the emotions of the animal.

The apparatus used consisted of two platinum terminals, so formed that there was little tearing of the brain tissue, and fitted into ebonite handles, which were connected by binding screws to the insulated copper wire running to a very sensitive galvanometer, through a shunt of one-tenth. The shunt of one-tenth was used in order to bring the readings upon the scale of the instrument.

No batteries of any kind were used, and all the current indicated on the galvanometer must have come from one of two possible sources: first, electricity residing in or developed by the brain of the animal; second, electricity caused by difference in temperature at the joint of two dissimilar metals. It is probable that the second cause may be partially incorrect, when the irregularity of the curves is considered, as there would be no sudden difference of temperature to account for it.

The line AB on the chart is the deflection caused by dipping the same electrodes into the blood of the animal after death. Its temperature was somewhat reduced from the normal temperature of the animal, but no increase or decrease of this temperature would produce other than a steady current, without pulsations or fluctuations, and would, therefore, only affect the amount of the current produced. The chart shows exactly what occurred without further written explanation.

When the electrodes were inserted a deflection of seven (7) points upon the galvanometer was noticed, which fell within one minute to a deflection of four (4) points. This momentary rise may have been due to temperature effects on putting the cold electrodes into the brain, or it may have been caused by the mental excitement on inserting the electrodes. Whatever its cause, the fact remains that a current which produced the deflection of four points in the galvanometer continued with great steadiness for nearly six (6) minutes, while the animal was lying quietly and apparently without excitement.

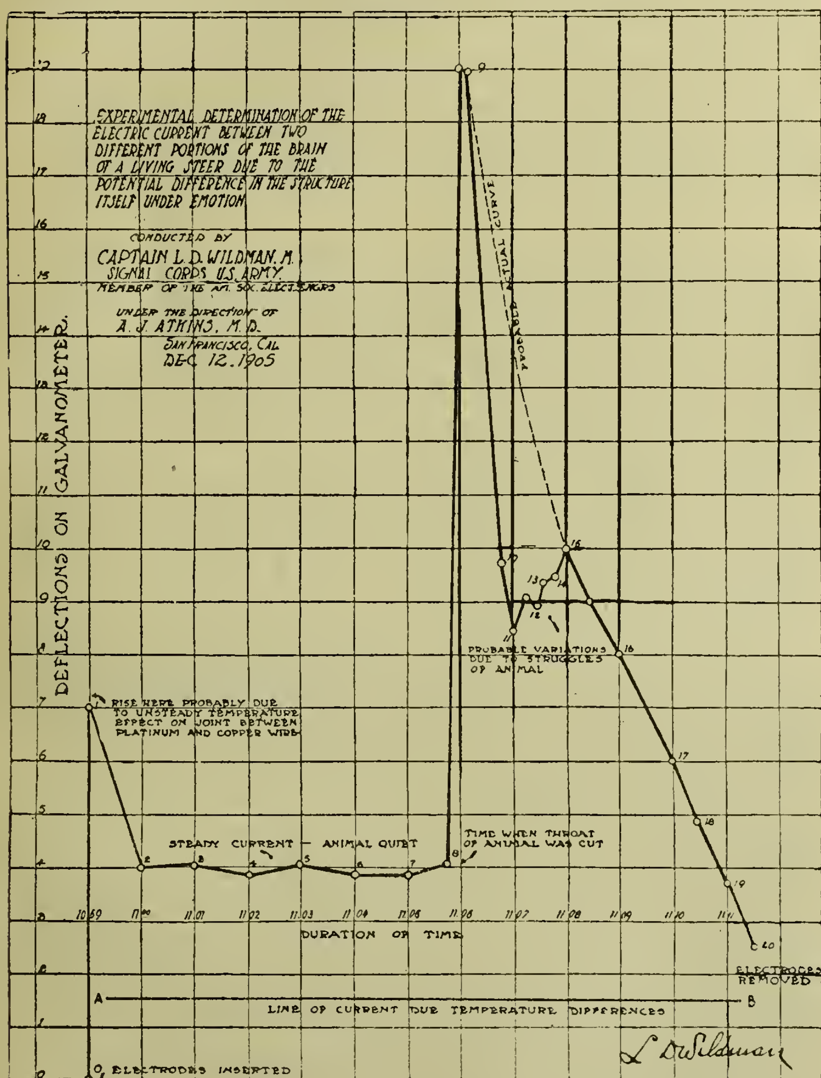
At the moment the animal's throat was cut, the galvanometer deflected nineteen (19) points in the same direction, and then fell, following the curve as shown, until the electrodes were removed at the end of five and one-half (5 1/2) minutes after the animal's throat was cut. For a moment or two the animal struggled slightly, to which fact are probably due the variations shown from the point marked 10 to the point marked 15.

The variation of the pressure of these electrodes upon the brain substance itself would alter the resistance in the entire circuit, and, therefore, the current in the apparatus.

I have dotted the curve from 15 to 9, as the probable one upon which this current actually fell. This curve, however, is merely a supposition, and does not alter the facts in any way.

From the point marked 15 to the point marked 20, a period of three and one-half (3 1/2) minutes, the current fell with great steadiness until the electrodes were removed, at which time the animal was practically bloodless The electrodes were then removed and immediately put into the blood of the animal, which produced the deflection shown at AB.

As this report is merely upon the electrical part of the experiment, I venture no opinions as to whether the electricity clearly shown resided in the brain substance, or was the phenomenon connected with the blood letting.



One thing, however, is proven. IN THE LIVING ANIMAL THERE EXISTS A DIFFERENCE IN POTENTIAL BETWEEN TWO POINTS IN THE BRAIN, WHICH DIFFERENCE IN POTENTIAL WOULD CAUSE A CERTAIN AMOUNT OF ELECTRICAL CURRENT TO PASS BETWEEN THOSE POINTS. WHEN THE ANIMAL IS KILLED BY BLEEDING TO DEATH, THIS DIFFERENCE IN POTENTIAL CEASES, AND WITH IT THE ELECTRIC CURRENT.

The apparatus with which this experiment was performed was taken to the laboratory and the electric constants worked out. There is one element of uncertainty in the circuit, that element being the actual resistance of the brain material between the points of the electrodes. This resistance must have been slightly variant with the pressure of the electrodes and the position which they occupied in the brain.

In figuring the exact voltage and amperage obtained I have arbitrarily assumed this slight resistance. As a result, I find that the current produced at the moment the animal's throat was cut, was, approximately, .0007 amperes. As this galvanometer is a tangent galvanometer, the other points are exactly proportionate, and the current at any point may be readily calculated.

By this series of experiments, we have proven the living organism to be a vast electro-chemic battery, acting in accordance with known electrical laws. This great living battery of the physical organism contains many electrical circuits, major and minor; many nerve wires, many poles, many relays and other most delicately arranged apparatus: in fact, the life principle itself is everywhere electrical in its action.

The hypothesis from which we reason is that Life's infinite activities proceed from one eternal cause which we call energy. Energy, vibrating at different rates of speed, produces all the phenomena of the visible universe.

I do not assume to teach what life is in its absolute essence; but after much pratical experiment, we have proved, —*that so long as there is life in an organism, we find electro-magnetic action; when life ceases, we find no further activity of these forces within that organism.*

The forces of energy obey fixed laws, in every detail of their action and in every respect these laws appear to be identical with those which govern the action of electricity and magnetism.

A lifeless organism is a truly wonderful thing to study, but one that is living, pulsating with the vibratory energy of the universe, is a far more wonderful subject for research; to me, it appears like a beautiful temple, in which the divinity of Nature is manifest.

The physical body consists of chemicals, fluids, cells, tissues, organs and groups of organs; yet if we try to solve the problem of its phenomena, by a study of any one part only, we shall fail to properly understand the interdependence and relationship of this part to the great whole; we must deal with the infinite interplay of dual forces which cause the living phenomena.

The action of these dual forces is the subject of our present

study. One of these forces is magnetic in character, it arises from the chemical action going on within the body; the other force is more electrical, it comes from universal energy in the air we breathe and reaches the organism, through the lungs and nervous system.

To produce electrical phenomena anywhere, there must be opposite conditions or polarities; this is a fundamental principle of electrical action. We find these opposite conditions existing in various parts of the living organism, together with a most magnificent system of electrical apparatus, which is revealed to us by a careful study of the brain, the nervous system, the blood and all the organs.

Here we find, displayed in action, the principle of the telegraph, telephone, moving picture photography and the wonderful wireless telegraphy shown in human thought.

From whence comes the force which produces and keeps in action the marvelous phenomena of an organism?

It comes to us in the air, which we breathe in from Nature's great reservoirs of universal energy. Breath is life; it is not altogether a chemical substance, it carries in its infinite electrical waves, the life principle. That these electrical currents exist in the lungs and other parts of the organism is no longer a theory, but is an established fact, which we have proved by actual experiment upon living organisms.

Every electrical circuit must be complete, before it can display vital activity or produce phenomena.

Starting from the air-chambers of the lungs, there is a direct pathway of electrical energy along the sensory nerves which connect the lungs and brain; this sensory pathway is demonstrated by the partial paralysis of these nerves, on the inhalation of anæsthetics, such as chloroform or ether.

At every breath, these nerves of sensation are charged with electrical energy, which they conduct from the air-chambers of the lungs directly to the vital centers of gray matter in that part of the brain called the medulla oblongata and the cerebellum. From these centers, this primal current seeks the peripheries, to be returned through the blood which acts as the ground circuit.

Every current entering the human body produces a sensory effect; every current passing out of the organism produces a motor effect.

These motor currents arise from the grounding of the primary current in the capillary blood vessels. To give a better un-

derstanding of the means by which this action is carried on, it is necessary to describe briefly, the blood with its chemical constituents; also some of the organic structure.

The blood circulates in a closed system of tubes known as arteries, capillaries and veins. The capillaries are situated between the arteries and veins; they are infinitesimal in size, twisting and turning in every direction, thus making them serve as a complete induction coil. In the capillaries all the important changes of metabolism take place; here also arise the induced electrical currents of the human organism.

The blood is constantly supplied with chemical structures which enter it by the route of digestion. The blood is alkaline, while the tissues are acid, thus facilitating electrical action in the capillaries. Each red blood corpuscle is an infinitesimal magnet, because of its chemical elements of carbon and iron. The capillary blood vessels have two great divisions, an external and an internal set. The external set supplies the periphery of the whole organism; the internal set supplies the internal organs.

Electric currents grounded in the blood, at any set of capillaries, strike the carbon and iron of the red blood corpuscles, driving them through these narrow appertures. The rapid passage of these minute, magnetic cells, through the tortuous windings of a set of capillaries, induces a secondary current of electric energy in the nerves leading away from this set of capillaries. This induced current, acting on the principle of the dynamo, transforms electrical energy into mechanical motion.

Every cell and tissue of the body is connected, directly or indirectly, with the nervous system, which binds all of these millions of minute organs into one harmonious whole. True to Nature's plan of duality in action, the nervous system also is divided into two great divisions, — the cerebro-spinal and sympathetic systems.

The cerebro-spinal system is composed of the brain, spinal cord and the nerves belonging to each. There are important centers of nerve cells, known as gray matter, situated within the brain and upper portions of the spinal axis; these centers are called intra-cranial centers. The great sympathetic nervous system has its important centers located, for the most part, in the abdominal and thoracic cavities; the most important of these are the solar and cardiac plexuses. These centers contain gray matter and are called extra-cranial centers.

From the great set of peripheral capillaries, there is a direct system of sympathetic, sensory nerves leading to all these extra-cranial centers. From these centers of the sympathetic nervous system radiate motor fibers to every set of internal capillaries of each internal organ.

All induced currents of electrical energy are alternating in character.

The action and reaction of these alternating currents, between the two great divisions of nerve centers and their two great sets of capillary blood vessels, is the direct cause of the four pulsations of the heart to one of respiration; because there must be two actions of the alternating current, between the great electrical poles of the body, to one action of the primary current, between the lungs and brain.

The arrangement of the nerve centers is such that the force of the alternating current is distributed alternatly to the right and left sides of the heart, twice during one respiration.

The dynamic action, started by the interplay of these alternating currents, is the fundamental cause of all the physical activities, displayed in the motion of each organ of the living economy.

This electrical hypothesis answers, with mathematical precision, the question upon which the immortal Harvey spent some of the greatest effort of his useful life, viz., the cause of the four pulsations of the heart to one respiration; yet he did not find the reason, nor can any physiologist who follows the theories now in vogue.

Mental Activities

Grand and uplifting as are the thoughts of a complete understanding of the laws that govern the motor activities, which are constantly taking place in the physical organism, important as is this knowledge to the maintenance of health, there is yet a higher phase of this electrical activity, — it is the citadel of sensation.

This realm far surpasses all others in its transcendent possibilities; it is here that the human mind receives all of its conscious impressions of life.

The grounding of all electrical currents of the body, in the blood, causes chemical action among its chemical structures; this electrolytic action releases the potential energy stored in the che-

micals of the blood. This released energy is magnetic in character compared to that which we gain from breathing air. The interplay of electro-magnetic forces (gained from these two sources) charges the nervous apparatus of the entire organism, thus making it responsive to outside influences or stimuli.

It is well understood, that the telegraph and telephone systems must have proper charges of electrical energy, before they become responsive to signals, or outside waves of sounds. The photographic plate must be sensitized, before it can receive impressions of light. A wireless telegraph receiver becomes capable of receiving electro-magnetic waves, only when it is charged with electric energy and so made sensitive.

The waves of sound impinging upon the delicate organs of the ear cause the sensation of hearing, because the apparatus of the ear is charged with energy in the manner already explained. The photographic apparatus of the human eye responds to the images of its environment, because it is charged with electric energy. These rapidly moving images come from without and are photographed upon the sensitized substance of the brain.

Nerves of special sense are so arranged as to respond only to waves attuned to their own scale of vibration; thus the optic nerve responds only to waves of light; the auditory nerve responds only to waves of sound. If we examine the construction of a nerve, we shall find minute granules within the axis cylinder. It is my opinion that these little granules act like the small magnetic filings in a coherer, so that a current is forced to jump from granule to granule, which forms a resistance to the current and produces different rates of vibration.

The nerve cells of the brain are composed of the finest material in the organism. In the cerebral cortex, or mental portion of the brain, these cells are arranged in consecutive rows, like the keyboard of a musical instrument. Every nerve cell with its connecting nerve fiber is a perfect, individual organ, a miniature brain. It is a receiver and distributor of impulses, suited to its individual scale; these impulses convey intelligence and act strictly upon the electrical plan.

When we think of the millions of nerve cells in the brain, each of which is keyed to its individual scale of vibration, we begin to comprehend mentality and see how the physical forces are played upon by the finer forces of the mind.

Physical and mental activities are closely related; consequent-

ly, by an application of the same electrical principles, through which we have analyzed physical actions, we may also explore the mysterious domain of the mind.

Our experiments on the living brain prove it to be charged with electric energy, also that electrical potentiality increases with mentality. These facts place in the hands of science the key to a rational psychology and a true basis for a scientific physiology.

Energy, everywhere acts according to laws of vibration; vibration manifests in different scales; each scale of energy produces a certain harmonious rhythm. Within the human body, every organ vibrates to its own individual, rhythmic scale, but in health, all organs vibrate in harmonious rhythm to the individual organism. The individual organism *endeavors* to vibrate in harmony with the influences of its environment. Environment, for each individuality, means the effect of all the forces of the universe upon that individual center.

The forces of the whole physical organism are negative to their environment, for this reason they respond to influences from without; it is thus that environment produces so great an effect upon the individual. Luther Burbank says: «Heredity is the sum of all past environment.» This rule applies not only to the physical structure of man, but also to his mental development. We are impressed by the physical conditions and the mental atmosphere with which we are surrounded; our universe is alive with the electrical thought of all mankind, which acts and reacts upon the entire human race; nor is this all, the very substance, of which our physical environment is composed, has received and stored the very essence of all the thought of past ages. Thought is the vital essence which weaves substance into form; form is transitory, but the thought is lasting, passing on from age to age, expressing and re-expressing until at last the ideal is reached and stands before us in its perfected glory.

Let no man boast of his originality of thought, for he may be simply coming into conscious recognition of that which Nature has so carefully preserved for him, in her book of life. This book of life is a history of all previous thought built into the mental and physical structure of the race, — the condition which we call heredity.

We are living in a remarkable age of transition. It is an age of inquiry and progress; as we advance, old traditions and dogmas

dissolve, leaving nothing but the thought which gave them birth. This thought becomes the stepping stone, which lifts our consciousness one step higher in the scale of intelligence. As we slowly ascend the mountain of wisdom, our perspective becomes broader and we begin to understand in reality the infinity of life. Life is one eternal now; it has no beginnings and no endings, in an absolute sense. Time is the transitory effect of environment. Behind all energy, force, time phenomena is intelligence. Through reflection, thought gives us our highest conception of intelligence, but what is intelligence?

What is that intelligence which stands behind our individuality, analyzing our thought impressions and guiding us along the broad pathway of experience?

Profound thought, which all have asked; yet the greatest thinkers and teachers in all ages have been forced to stop here, on the dim border land of infinity, where dwells the immortal soul.

Die Biomechanik und die gegenwärtige Wissenschaft

Der Mechanismus und die synthetisch-induktiven Forschungsmethoden

Par M. Antonio Vidal, Buenos Ayres

Das Protoplasma ist kein morphologischer, auch kein physikalischer oder chemischer Begriff: es ist ein physiko-chemisch-morpho-logischer Begriff. Der Lebensvorgang besteht gleichzeitig in chemischen und energetischen Umwandelungen und in gestaltlichen und räumlichen Successionen; die allgemeine Theorie desselben muss also zu gleicher Zeit physikalisch, chemisch und geometrisch sein, und wenn sie dieser dreifachen Forderung nicht gerecht wird, ist sie nicht wirklich explikativ.

I.

Einige Seiten der biomechanischen Aufgabe. Die biologische Erklärung. — Ein Ersatzkapitel

Die nachstehenden, nur als Ersatz dienenden Kapitel (II, III IV) enthalten nur einen Teil, den Schluss der Abhandlung, welche wir über die biomechanische Forschung in der gegenwärtigen Wissenschaft für die Sitzung des XV. Congresses der Medizin vorbereitet hatten. Im letzten Augenblick hatten wir für die rechtzeitige Erlangung der deutschen Uebersetzung der ganzen Arbeit auf

Schwierigkeiten zu stossen. (Wenn wir, unter den von der gelehrten Versammlung offiziell angenommenen Sprachen, der deutschen den Vorzug gaben, so geschah es in Hinsicht darauf, dass nicht nur die hervorragenden in unserem bescheidenen Beitrag erwähnten, sondern auch viele der fruchtbarsten Arbéiten auf dem Gebiet der biologischen Forschung in derselben abgefasst worden sind). Da wir aus diesem Grunde zu unerwarteten Reduktionen und Weglassungen genötigt waren — von velchen wir später durch andere Schriften uns zu entschädigen hoffen — haben wir vorgezogen, die Kapitel beizubehalten, in welchen besonders die von den bedeutenden Gelehrten Max Verworn und Wilhelm Roux der physiologischen und biologischen Forschung beigebrachten Richtungen beurteilt werden. Der erstere mit seiner schon in der «Allgemeinen Physiologie» entworfenen und später in besonderen Abhandlungen und Schriften entwickelten Theorie des «Biogens»: Kraftvolle Vorstellung, welche sicheren Erfahrungsbegriffen und Kenntnissen Einigkeit und Zusammenhang giebt. Der andere, Roux, welcher schon seit einem Vierteljahrhundert, dank der entfalteten intensiven und geschickten Experimentalarbeit und den in Büchern und Zeitschriften so bestimmt und anschaulich als einsichtsvoll und treffend vertretenen Ideen, dazu beigetragen hat, einen neuen und geraden Weg zum Mechanismus der Organisation anzubahnen. Ja sogar, einen wissenschaftlichen Zweig hat er geschaffen und vertreten, verbreitet und gewissermassen gemeinverständlich dargestellt: Die Entwickelungsmechanik der Organismen; aber eine neue Wissenschaft dürfte wohl ihr Rang nicht sein, so sehr Roux auch darauf Anspruch macht. Wenn wir diesen beiden Richtungen den Vorzug geben, so geschieht es in der festen persönlichen Ueberzeugung, dass man ihnen, inbezug auf die definitiven Ergebnisse der Explikation desto grössere Tragweite beilegen wird, je mehr man sich in deren Kenntnis und Nachdenken vertieft.

Selbstredend würden die beiden erwähnten Orientierungen lange nicht die einzigen, zutreffenden sein, welche gegenwärtig das constructive Denken inspirieren und leiten könnten. Alles weist darauf hin, dass die mannigfaltigen Gestalten, welche in Zukunft die hauptsächlichen Fragen der Biomechanik annehmen, sowie sozusagen die gradweise die Lösungsmöglichkeiten bezeichnenden Abstufungen, in viel grösserem Masse als von den einfachen experimentellen Errungenschaften, von der Art und Weise wie es gelingt, das schon vorhandene Material solchen Ursprungs zusammenzustellen und zu verbinden, abhängig sein werden. Das heisst,

für den Fortschritt der kausalen Erkenntnis der Lebensvorgänge kommt es nicht so sehr auf die Erwerbung von «Tatsachen» und Erfahrungskenntnissen an, wie auf die sich den Weg zu bahnenden Coordinationsideen. Und die Anzahl dieser Ideen ist nicht gerade gering in der gegenwärtigen Zeit. So kann man, um einige Namen zu geben, in den Arbeiten von *O. Hertwig*, in denen von *Heidenhain*, sowie von *Kassowitz*, *Delage*, *de Vries*, *Bütschli*, *Engelmann*, *Hofmeister*, *Altmann*, *Wiesner*, *Rhumbler*, *Lilienfeld*, *Apáthy*, *Bethe*, und von vielen anderen hervorragenden Biologen, Richtungen und Begriffe finden, die reiferer Ueberlegung würdig sind. Viele von denselben sind dazu berufen, mit der Zeit Leben und Kraft zu gewinnen. Unbestreitbar ist die Convenienz, diese leitenden Ideen zu analysieren und sie von dem sie umgebenden abgedroschenen oder wenig nützlichen Zusammenhang deutlich abzutrennen, damit sie der Organisationsaufgabe dienen können. Dieses ist, was viele—jedoch nicht so viele wie es nötig wäre—gemacht haben, und was auch wir in dem Masse unserer schwachen Mittel gelegentlich versuchen werden. Aber dieses letztere wird es, wohl verstanden, mit dem Zweck sein, weiter über eine blosse Kritik hinaus, und bis zu einem Versuch explikativer Construction, zu gehen. Denn wir glauben, in der Tat, dass gewisse Arbeitsgebiete für diese Aufgabe heute sehr vorbereitet sind, und wir sind auch der Meinung, dass solche Fortschritte im Sinne der Vereinheitlichung und Auffassung der Lebensvorgänge nicht lange ausbleiben können. Wir hegen die Gewissheit, dass man die Gründe erreichen und zugestehen wird, welche uns antreiben die Arbeit des Physiologen Verworn und des Morphologen und Biologen Roux von deren für die von uns verfolgten Ziele das grösste Interesse bietenden Seiten, zu studieren. Dasselbe Vertrauen haben wir dazu, dass unser Versuch, auf die unerlässliche, augenfällige, logische Notwendigkeit des Zusammenhangs zwischen gewissen subjektiven sowie objektiven Hauptelementen beider wissenschaftlicher Complexe, mit einigen hindeutenden Zügen aufmerksam zu machen, nicht unbeachtet bleiben wird.

Zusammen mit der Notwendigkeit einer solchen Vereinigung hielten wir es für angezeigt, mit den Denkmitteln, welche ihre Ermittelung erfordern würde, darauf hinzuweisen, welches die allgemeinen Bedingungen, die logischen Charaktere des zu erlangenden Produktes, d. h. der endgiltigen explikativen Synthese sein müssten. Dieses ist der Zweck des letzten Teiles der Arbeit (IV), welchem Anschauungen zugrunde liegen, die wir für wesent-

lich halten, insofern als sie für die biologisch-explikativen Lösungen, mit gewissem Ausschluss des concret-experimentellen Inhalts, sowohl einen Rahmen bestimmen, als gleichsam ein notwendiges Gerippe, eine «Form» würden wir sagen, wenn uns der Missbrauch dieses Ausdruckes nicht zurückhalten würde. Obgleich diese Vorstellungen, was ihre wirkliche Originalität anbelangt, nur einen geringen oder gar nichtigen Wert haben dürften, insofern als sie bis zu den Wurzeln des wissenschaftlichen Denkens hinaufsteigen, so nimmt es äusserst Wunder, dass sie von Forschern des Mechanismus nicht öfter gebraucht werden. Jeder ernstliche Versuch einer Lösung, selbst einer Teillösung der grossen Aufgabe der funktionellen Mechanik setzt unerlässlich die scharfe Vorstellung der gegenseitigen Abhängigkeit der physikalischen, chemischen und geometrisch-mathematischen Faktoren voraus. Diese, heutzutage unzähligen, der Experimentierung entstammenden Faktoren müssen sich innerhalb begrifflicher, vorherbestimmter Grenzen stellen, welche das logische Gerippe einer zusammenfassenden Theorie bilden. Von einem üblichen Vergleich Gebrauch machend, können wir sagen, dass die von uns erwähnte vorläufige Arbeit das Gerüst zur tektonischen Aufstellung des Baumaterials, direktes Produkt der Erfahrung, bildet.

Diese Punkte einmal festgelegt, müssen wir eine oberflächliche Idee von dem geben, was die ausgelassenen Teile dieser Arbeit enthielten; auf diese Weise wird der Rest besser verstanden werden. Ausserdem, in der Angelegenheit, die wir behandeln und bei den Zielen die wir uns vorgesteckt haben, ist das, was vor allen Dingen Wichtigkeit hat und näher bestimmt werden muss, der aus den zentralen Ideen der Richtung, der Methode, etc. bestehende Zusammenhang. Im Nachstehenden werden wir also das Wesen der behandelten Punkte ganz kurz andeuten; bei einigen geben wir in Klammern den Hauptbegriff an. Wir unterlassen jede Erörterung, sowie die bibliographischen Notizen.

a) Sinn des Ausdruckes «*Biomechanik.*»

Die demselben in diesem Beitrag gegebene Fassung ist gewiss nicht der Sinn, den ihm *Benedikt,* Wien, einräumt, indem er das Wort zu einem mit «Neovitalismus» gleichbedeutenden Begriff gestaltet. Auch giebt er nicht einfach die von *Roux* in seinen «Entwicklungsmechanischen Studien» entworfene Richtung wieder; denn der Begriff ist umfassender. Die Weite des Begriffes ist die von *Delage* angegebene, nämlich die Wissenschaft welche die Lebensvorgänge erforscht und dieselben auf die allgemeine Mechanik zurückzuführen versucht; aber mit einer beträchtlichen Einschränkung inbezug auf den Begriff «Wissenschaft» :

an Stelle einer besonderen Wissenschaft sehen wir in der Biomechanik eine Richtung des Denkens, eine Reduktions- und Vereinheitlichungs-Denkmethode. Mit der Aufrichtung und dem Sieg des Biomechanismus wird sich nicht eine neue Wissenschaft gegründet haben, vielmehr werden mehrere verschwunden sein

b) Der Biomechanismus und die Explikation.

Superposition von Begriffen: In der Physik wie in der Biologie kann die Explikation der Erscheinung, als höchste Aufgabe der wissenschaftlichen Arbeit, nur innerhalb der reinsten, bestimmtesten und präzisesten mechanischen Fassung der einheitlichen Natur erreicht werden. Soll die mechanische Explikation des nur physikalischen Vorgangs der des biologischen Vorgangs vorausgehen und sogar ihre vorläufige Condition sein?

c) Deskription und Explikation.

Nur scheinbarer Gegensatz, der in den vorgerückten Phasen der Erkenntnis sich verlieren wird. Es giebt keine «Deskription», so einfach sie auch sein mag, die nicht «explikativ» werden könne, und umgekehrt kann man sich keine «Explikation» vorstellen, die keine Gestalts-, Quantitäts- und Zeit-Successionen «deskriptiv» offenbart.

d) Mechanismus und «Machinismus».

Wir erlauben uns hier eine Haltung zu kritisieren, die wir immer für mangelhaft gehalten haben, nämlich die, welche aus der Nachahmung durch Handwerks- und Kunstarbeit, das beste der beschreibenden Kriterien, ein Desideratum der Forschung, macht.

e) Psychologische Faktoren der Explikation. Die Theorie und deren Theorie; die Theorie der Erkenntnis und das physiologische Problem.

Vielumfassende Materie, so wichtig und schwierig als vernachlässigt.

f) Die Doktrinstellung: Monismus, Dualismus, und Pluralismus; die Vitalismen, der Dynamismus; endgiltige Behauptung des monistischen Mechanismus.

Indem wir im Namen der Einheit und Continuität der Natur die pluralistischen Gesichtspunkte zurückweisen, halten wir dafür, dass wir die Begriffe des Dynamismus und Vitalismus nicht zu berücksichtigen brauchen, und selbst des Vitalismus in seinen verschiedensten und neuesten Seiten. Denn die Vitalismen, die man als positiv, monistisch, mechanisch oder wissenschaftlich bezeichnet, sind zwitterartige, widersinnige Produkte. Während wir gewissen Ansichten (wie die von Hanstein, Driesch, Reincke, Bunge, Rindfleisch, etc.) nähertreten, versuchen wir, von logischen und psychologischen Gesichtspunkten aus, die Ursache ihrer Unfruchtbarkeit inbezug auf gewisse Lösungen zu finden. Schliesslich, wenn es

wahr ist, dass wir das Vorherrschen des klassischen Mechanismus voraussehen, so ist es auch, dass wir dessen Reinigung von Irrtümern, die ihm heute anhaften, sowie das Verschwinden einiger noch zu füllender Lücken ahnen.

g) Die physiologische Krisis.

Welches ist der Charakter und welches sind die Merkmale des herrschenden Uebelstandes? Es würde besonders interessant sein, gewisse psychologische Elemente zu bestimmen.

h) Physiologie und Biologie: Physiobiologie.

So sehr auch die durch den Gebrauch — oder die Gebräuche, besser gesagt — eingeführte Unterscheidung zwischen Physiologie und Biologie didaskalisch annehmbar sei, so ist dieselbe, was die Erforschung der Lebensvorgänge anbelangt, wenig berechtigt. Bei verschiedener und gewissermassen fortschreitender Komplexität, ist wirkliche Continuität in den Aufgaben beider Wissenschaften vorhanden. Wenn man die Sachen von der methodologischen Seite betrachtet und sofern man nach einer zusammenfassenden Einsicht in gleichgeartete Lebensvorgänge strebt, so ist es nicht angängig eine *Biologie neben einer Physiologie* zu berücksichtigen, sondern eher eine *Physiologie*, welche nur einen Wissenschaftskörper bildet.

i) Die pathologische Physiologie und die allgemeine Physiologie; die Krankheit als Lichtquelle für den Lebensprozess.

Obgleich wir uns an eine Versammlung von Aerzten wenden, bedauern wir wirklich, dass wir nicht im Stande sind, in wenigen Zeilen einige Ansichten der Frage, die wir zu berühren wünschten, zusammenzufassen.

j) Der Lebensprozess und die Zellenlehre; die Struktur des Protoplasmas und dessen Reaktionen.

Bis zu welchem Punkt wäre die klassische Zellentheorie imstande, eine explikative Konstruktion aufrechtzuerhalten? Würden nicht gewisse moderne Anschauungen — die von Sachs, zum Beispiel, die der Vertiefung so würdig ist — wesentliche Vorteile bieten? Oder wird man sich nicht, streng genommen, als vorläufige, bahnbrechende Arbeit die gründliche Umarbeitung der Zellentheorie auferlegen müssen? Zu diesem Zweck würde man zu dem reichlichen und bis jetzt wenig geordneten, von der Beobachtung und dem Experiment stammenden cytologischen Vorrat greifen. Was gerade die Strukturtheorien des Protoplasmas anbelangt, so besitzt keine — sei es die von *Leydig*, *Bütschli*, *Altmann*, *Strassburger*, *Flemming*, etc. — die genügende Wirksamkeit und Leistungsfähigkeit um den Grund zu einer guten Funktionstheorie zu geben.

k) Der Lebensprozess und die Lehre der Erhaltung und Einheit der Energie.

Bei dem gegenwärtigen Stand der Erkenntnis ist der Satz über die Energie vor allem ein umfassender, wesentlicher Begriff. Von dieser Abstraktion würde es

nicht möglich sein, irgendwelche auf die Mechanik des Lebens bezügliche Konstruktion auf direktem, gleichsam deduktivem Wege abzuleiten. Die Ausdehnung auf die Mechanik — des Lebens, andererseits, von irgend welchem System abstrakter Mechanik — sei es von den bis jetzt bearbeiteten oder von denen, die man noch unter alleiniger oder hauptsächlicher Zugrundelegung der nur in der unbelebten Natur vor sich gehenden Akte und Bewegungen koordinieren könnte — ist ebenfalls zum Scheitern bestimmt. Dagegen drängt sich dem Forscher die unbedingte Notwendigkeit auf, sowohl durch induktive als deduktive Folgerungen, sowie durch Synthesen, bestimmte Begriffe zu suchen und zu erlangen, die deutlich und logisch verketteten Vorstellungen verschaffen; Begriffe, die einerseits möglichst viele analytisch-experimentelle, physikochemische, biologische und allgemeine Ergebnisse aufnehmen, und andererseits dem Postulat der Energie gerecht werden.

l) Der Lebensvorgang und die Evolution.

Warum hat der Entwicklungsgedanke nicht mehr als bisher zu der innigen Auffassung des Lebensvorgangs beigetragen? Auf der einen Seite sind die allgemeinen Ideen von evolutivem Ursprung, Entwickelung oder Continuität über die organischen Zusammensetzungen und Wesen; auf der anderen Seite die besonderen Ideen über die funktionelle Tätigkeit, Succession der Vorgänge: es bleibt noch den Zusammenhang, die *Identifizierung* derselben zu bestimmen Die *Identifizierung* ist ein unerlässlicher Faktor in der *Intelligibilität* jeder guten und zutreffenden Explikation. Das physiologische Problem bildet einen Teil des höheren und umfassenderen Problems der natürlichen, sowohl organischen als unorganischen Genesis. Die Methode muss also die Uebereinstimmung, die Nebeneinanderstellung verwirklichen. Die grossen Entwicklungskurven bestehen aus allerkleinsten Zügen, welche die successiven Oszillationen und den Rhythmus des physiologischen Vorgangs wiedergeben.

m) Die simultane Wirkung, das harmonische Zusammentreffen der auf die Zellorganisation, auf die Evolution und die Energieneinheit bezüglichen Denkkomplexe ist die Hauptbedingung, sine qua non, in dem rein Logischen sowohl als in dem Psychologischexperimentellen der konstruktiven Wirksamkeit.

n) Die Form und die differenzierte Tätigkeit, oder Funktion.

Zusammengefasster Ausdruck der sekularen grundlegenden Frage des wechselseitigen Zusammenhangs zwischen den *morphologischen* Realitäten und Tatsachen und den *funktionellen* Realitäten und Tatsachen. Es wird auf die beiden entgegengesetzten, gewöhnlichen Gesichtspunkte, die wegen ihrer Einseitigkeit verwerflich sind, hingewiesen. Es würde einen dritten Gesichtspunkt geben, der zutreffend ist, obgleich am wenigsten beachtet, und es wird nicht lange dauern bis er in den Vordergrund tritt

o) Die methodologische Frage.—Die Folgerung in der Biologie. —Die Induktion.—Die Analogie.—Die Deduktion.—Die mathema-

tische Anwendung.—Die Spekulation.—Die Synthese.—Die Verchmelzung von Methoden.—Teilnahme der wissenschaftlichen Psychologie.

Allgemeine Betrachtungen, die darauf zielen, im Vordergrund die Notwendigkeit des gleichzeitigen Gebrauchs *aller* Forschungsverfahren zu zeigen, sowie die Wichtigkeit der Spekulation und der Synthese und schliesslich die unerlässliche Nutzbarmachung, zu Diensten letzterer, der wissenschaftlichen Psychologie.

p) Die Rektifikation und die Synthese. — Der Biologische Irrtum.

Die rektifizierende Wirkung ist inbezug auf den synthetisierenden Prozess ein mitwirkender Faktor unausbleiblicher Notwendigkeit. Der biologische Irrtum, wie der wissenschaftliche Irrtum im Allgemeinen, muss auf direktem, positivem Wege studiert werden, obgleich er zuweilen abstrakt und philosophischer behandelt werden muss. Der Irrtum hat seine psychologische Intimität, seine Vorder- und Schlusssätze, seine aufklärenden Verknüpfungen; er ist einer eigenartigen Entstehungsursache, einem festen und strengen Determinismus unterworfen, in einigen Fällen wie bei der Wahrheit selbst. Der Irrtum hat seine Logik, die man gründlich kennen muss.

q) Lösbarkeit der Aufgaben des Biomechanismus. — Die organischen Tatsachen der Physiobiologie.

Kurzum, wir sind entschieden der Meinung, dass die höheren biologischen Aufgaben sich in andere, einfachere, physiologische Aufgaben und diese ihrerseits in noch einfachere physikalische und chemische auflösen lassen. Wir neigen also dazu, die *Lösbarkeit der biomechanischen Grundaufgaben* offen zu vertreten. Die aussergewöhnliche Verwickelung dieser Aufgabe, die ungeheure Quantität von objektiven Daten und Elementen, die man in Bewegung setzen muss, und die nicht weniger grosse von subjektiven Faktoren und Elementen, die man berücksichtigen muss, unter anderen wichtigen Ursachen, machen verständlich, warum die Lösungen so lange ausbleiben. An die Erlangung dieser Lösungen knüpft sich die Erreichung gewisser «Tatsachen»: *organischer Tatsachen*, ohne welche man niemals zu der logischen Auffassung der Hauptverrichtungen der Lebewesen kommen wird.

II

Die Biogenhypothese

Verworns Biogenhypothese stellt viel mehr als einen neuen Ausdruck und eine gewöhnliche Hypothese dar. Es ist eine vielumfassende, lebenskräftige und fruchtbare Vorstellung, in deren Ursprung, Ausbau und Entwickelung, die immer fortgesetzt wird, —denn die Richtungsideen, die den gelehrten Göttingener Professor und seine Schule leiten, gehören nicht zu denen, die kurz

nach ihrer Entstehung erschöpft werden — die Induktions- und Synthesen-Verfahren vorherrschen. Es ist eine verdienstvolle Arbeit, die dazu berufen ist, in der endgiltigen Auffassung des Mechanismus eine nützliche Rolle zu spielen, und geeignet den Boden der Kausalforschung zu befruchten. Sie ruht auf einer breiten Experimentalgrundlage und ist zugleich mit bemerkenswerter Sicherheit und spekulativer Wirkung ausgeführt. In derselben wird zusammenhängend und fast immer logisch alles behandelt, was heutzutage in Bezug auf eine in der ganzen allgemeinen Physiologie wesentliche Frage (nämlich der Stoffwechsel), experimentell bekannt ist. Dieses Ganze umfasst, indem sie zu einem einzigen, doppelseitigen vereinigt werden, die beiden primären, grundlegenden, gleichzeitigen obwohl entgegengesetzten Prozesse, aus denen der Boden der Verrichtungstätigkeit und des Lebens besteht: Die Zersetzung und die Zusammensetzung, die Stoffaufnahme und die Stoffausscheidung, die Analyse und die Synthese.

Was den innigen Assimilationsprozess anbetrifft, so versucht sie die Enzymenhypothese des organischen Metabolismus mit Vorteil zu verdrängen. Sie forscht nach dem Wesen der Gärungsstoffe und Enzymen, der katalyptischen und Gärungsprozesse und erlangt explikative Substituierungen, was schon einen Fortschritt bedeutet. Der biogenische Begriff, da er die eigentlich chemischen Vorgänge (molekulare Zerlegung und Verbindung) zu den energetischen oder physischen (Kraftwechsel) verbindet, oder es versucht, vollzieht oder bereitet die künftige Vereinigung beider Prozessarten, oder besser gesagt, ihrer bezüglichen Vorstellungen; vollzieht oder bereitet die wirkliche Verschmelzung der Physik und der Chemie in eine Wissenschaft: die physikalische Chemie, die zweifelsohne in Zukunft die Quelle aller mechanistischen Erklärung bilden wird und deren Herrschaft uns schon auf dem ganzen biologischen Gebiet unumstösslich erscheint.

Die Biogenhypothese versucht auch, die polymerische Neubildung und das Wachstum der lebendingen Substanz zu erklären. Sie bemüht sich auch, auf die eine oder andere Weise zu den bestimmenden und genetischen Wurzeln des Protoplasmas zu gelangen. (Dieses abgesehen von den untergeordneten oder Hilfserklärungen, z. B. die Explosionsfähigkeit der lebendigen Subtanz, Selbstregulierung der Vorgänge, etc.). Zu allen diesen Zwecken greift sie mit viel Glück nach einer beträchtlichen Menge wissenschaftlicher Erwerbungen — Tatsachen und Ideen — verschiedener

Richtungen, die wir im letzten Vierteljahrhundert hauptsächlich *L. Hermann, O. Loew, Pflüger, P. Ehrlich, Hoppe-Seyler, E. Buchner, E. Fischer, W. Ostwald, L. Aschoff, F. J. Allen, Kühne, Kronecker, Nussbaum, H. Winterstein, H. v. Bayer,* etc. verdanken.

Die Biogenhypothese hat ausserdem aufrichtige Versöhnungen herbeigebracht, z. B. die der scheinbar entgegengesetzten Anschauungen über die Muskelarbeit und Muskelkraft, und es ist offenbar, dass sie noch andere hervorrufen wird.

Die biogenische Anschauung trachtet auch darnach, neue und befruchtende Verbindungen anzuknüpfen, z. B. mit den Studien bezgl. der Struktur der Eiweissmolekel (Schützenberger, Gautier, Hofmeister, Bunge, Kossel, etc.). Ausserdem viele der so mannigfaltigen und zu so vielen Zwecken entstandenen Vorstellungen über die physiologischen und biologischen Einheiten scheinen derselben nützliche und wertvolle Begriffselemente entgegenzubringen. Es befinden sich in diesem Falle: Wiesner's «Plasome», de Vries' «Pangene», Spencer's «Physiologische Einheiten», Darwin's «Keimchen», Engelmann's «Inotagmata», Kraft's «Biosome», Haacke's «Gemmae», O. Hertwig's «Idioblasten», Weissmann's «Biophoren», Altmann's «Bioblasten».

Ich erachte den Standpunkt, worauf sich Verworn stellt wenn er seine Theorie zu einem blossen subjektiven Gerippe und einer reinen Arbeitshypothese gestaltet, für schwach und falsch. Es ist ein Konglomerat, ein Ideenkomplex, in welchem es zweifellos — und es sind die meisten — hypothetische Elemente giebt, die teils gut und teils unannehmbar oder fraglich sind, in dem aber auch, hauptsächlich, vielleicht definitive Theorienelemente figurieren, da sie auf experimentell erlangten und logisch aufgefassten Tatsachen beruhen.

Die Lehre ist in vielen Teilen dunkel; zu schnell hat sie sich Begriffe angeeignet, die, obgleich für's Erste mit grosser Gunst aufgenommen, mir augenscheinlich unreell und irrig vorkommen (die von den Ehrlich'schen Seitenketten, z. B.); sie enthält, schliesslich, sichtbare und grobe, an die Ungereimtheit angrenzende Mängel (z. B. inbetreff der Lokalisation der biogenischen Molekel und ihrer Verbindung mit der Zellenlehre).

Trotz alledem, ich wiederhole es als Zusammenfassung, die Biogenhypothese ist umfassend, enthält unbestreitbare experimentelle Wahrheit und ist dazu geeignet, die Auffassung der Vorgänge und den Forschungsgeist zu fördern; sie ist fruchtbar und nützlich. Sie wird Verbesserungen und Aenderungen zu erfah-

ren und sich anzupassen haben; aber sie wird sich ausbreiten und befruchtend wirken. Sei es durch sich selbst, sei es durch die Hilfe, die sie anderen Lehren leisten wird, scheint es mir, dass ihr Anteil an dem Erfolg derjenigen, die in den verfeinerten Mechanismus der Zellenwirkungen einzudringen vermögen, gesichert ist und es ginge gegenwärtig nicht an, dass der kausale Forscher von derselben absähe.

III

Die Entwickelungsmechanik der Organismen. Die morphologische Selbstdetermination: Autophysiomorphose. — Der Rouxismus.

Unter den verschiedenen erklärenden Richtungen der gegenwärtigen Biologie zeigt sich eine, die aus den reinsten Verstandes- und Vernunftquellen entstanden ist und die, wie wenige, umfassend und sicher ist und die grösste Zukunft vor sich hat. Es ist das Ergebniss sehr mannigfaltiger und nicht immer konvergierender Bestrebungen von vielen Forschern: Aerzten, Physiologen, Cytologen, Embryologen, Morphotogen und anderen Naturforschern. Jedoch giebt es eine Persönlichkeit, welcher mit gutem Grund deren sehr ehrenvolle Vertretung zukommt: Wilhelm Roux, hervorragender deutscher Anatomiker, der in bestimmter und genialer Weise diese für ihn und viele andere neue Wissenchaft: Die Entwickelungsmechanik, gegründet und befördert hat. Und zwar, ähnlichen Beispielen folgend, und mit voller Gleichmütigkeit kann man, um diese lebhafte Gedankenströmung zu bezeichnen, den kurzen und konventionellen Ausdruck «Rouxismus» gebrauchen.

Es ist jedoch zweckmässig, um den Charakter dieser Gedankenrichtung sachlich zu bestimmen, und zur eigenen Erfüllung unserer Ziele, weiter über das persönliche Werk Roux's hinaus zu blicken, indem wir die Arbeit anderer bedeutender Forscher mit berücksichtigen, welche naheliegende oder parallele Richtungen vertreten haben oder noch vertreten.

Im Organizismus — welcher Ausdruck von Yves Delage in seinem grossen Buche über die Vererbung gebraucht wird , der die Tendenz in ihrem vollen Umfang darstellt, werden mehrere, sehr glückliche Experimentalrichtungen, Theorienbande und verschiedene subjektive Elemente über Angelegenheiten primordialer Bedeutung betrachtet, und, über alledem, Zusammenhange, eine neue, bestimmte und fruchtbare Orientierung der biologischen Forschung.

Unter diesen soeben erwähnten Theorienelementen interessieren besonders den Mechanismus, sowohl wegen ihrer Allgemeinheit und Tragweite als wegen ihres umfassenden Wertes, diejenigen, die dabei mitwirken, die Selbstgestaltung der Form, d. h. die morphologische Selbstdetermination, die *Autophysiomorphose* (falls man die Sachlage besser in ein Wort zusammenfassen will, indem man Perrier's Ausdruck gebraucht unter Einfügung der Wurzelpartikel, welche die Funktionstätigkeit darstellt) festzustellen und nachzuweisen. Die eingehende Kenntnis derselben wird heutzutage unerlässlich in jeder physiobiologischen Arbeit in Anspruch genommen.

Ohne eigentlich die Vorstellungen der klassischen Morphologie beiseite zu schieben, sondern dieselben eher näher bestimmend und erklärend; ohne zuweilen zu unterlassen, sie zu rektifizieren, der Organizismus, oder, um präziser zu sprechen, der Rouxismus erforscht wissenschaftlich die ursprüngliche kausale Intimität der Form, die Ursache des Geschehens und der anatomischgestaltlichen Einzelheiten; aber die mechanistische, d. h. physikalisch-chemische Entstehungsursache, die einzige, der diese Benennung beizulegen ist, und welche ihrerseits, vorausgesetzt, dass der gefundene Weg richtig ist, den geometrischen Zusammenhang, das mathematische Verhältnis herbeibringen, oder in sich schliessen, oder wenigstens anregen wird. (Ein vorzüglicher Beweis dieser Behauptung, den wir hier nicht erläutern können, wird uns gleich verschafft durch Culmann's wertvolle Entdeckung, welche die ursprüngliche von Hermann Meyer in mathematischem Sinne fortsetzt und vertieft, über die Uebereinstimmung der Knochenstruktur mit den Lehren der graphischen Statik, eine Errungenschaft, die sozusagen zu anderen ähnlichen einladet).

Sowohl durch die schon sehr reiche physiologische und biologische Beobachtung und Experimentierung (ohne Roux selbst zu nennen, und mit Einschluss von Autoren, die sich mit weniger umfangreichen Studien befasst haben, nämlich über die Blastulation und Keimentwickelung, Blastotomie, Parthenogenesis und Teratogenesis, Regeneration, etc.: *H. Meyer*, *Jaeckel*, *Culmann*, *Jul. Wolf*, *Joachimsthal*, *Hirsch*, *Morpurgo*, *Rhumbler*, *Ziegler Morgan Levy*, *Schaper*, *Swaen*, *Brachet*, etc.), als auch durch die noch fast ganz auf die Stützgewebe (*J. Wolf*, *Kastor*, *Rabe*, *Leduc*, *Poirier*, etc.) beschränkte pathologische und klinische Beobachtung und Experiment, erlangt der Rouxismus, indem er auf einem vielumfassenden Gebiet und auf im Allgemeinen sicheren Wegen wirkt, die

Auslegung der wahren gestaltenden Ursachen. Unter Zugrundelegung eines vorzüglichen und festen philosophischen Kriteriums forscht er nicht nur nach dem Determinismus der Form, sondern neigt mehr oder weniger implicite dazu, dass die bereits realisierte Form in der Erklärung aller Entwickelungs- und statischen Lebens-Vorgänge interveniert.

Diese letzte Richtung, die derjenigen entgegengesetzt ist, welche im allgemeinen Begriff des organischen Aufbaues, den morphogenetischen Einfluss der physiologischen oder funktionellen Reizung in vollem Umfange herrschen lässt, kommt bis jetzt ziemlich schwach in der Roux'schen Schule zum Vorschein Das ist, was wir nachträglich zu zeigen versuchen werden, wobei wir gleichzeitig auf die bisher nicht viel und nicht klar begriffene Notwendigkeit, zur gleichen Zeit beide entgegengesetzte Auffassungs- und Forschungsrichtungen integrell zu unterstützen und fördern, dringen werden.

Die Korrelation der morphologischen Begriffe und Daten mit den physiologischen; die Kontinuität der auf die Organogenie und Tektonik der groben Teile bezüglichen Probleme mit denjenigen, die sich auf das Ei und auf die feinen Gewebebildungen beziehen, sowie die Continuität dieser letzteren mit den ultramikroskopischen Teilchen, stufenweise bis zu den höchsten chemischen Strukturen fortschreitend, alles dieses, alle diese höheren Aufgaben und Desiderata werden dysteleologisch und im Rahmen des ausgeprägtesten und bestimmtesten Determinismus von der Schule, deren unbestreitbarer Leiter der berühmte Anatomiker von Halle ist, verfolgt.

Und es kommt hier zu statten, ganz besonders zu bemerken, dass die allgemeinen Gesichtspunkte, nach welchen Roux und seine Schule ihre Kontinuitätsarbeit fördern, von einer umfassenden und nicht verstellten Subjektivität sind, wenn sie auch, in Hinsicht darauf, dass sich die verschiedensten Elemente expermientellen und empirischen Ursprungs zur Unterstützung stellen, ein objektives Gepräge besitzen. In der Gründung seiner von Oscar Hertwig jedoch so hart kritisierten Geistesanatomie allein, zeigt sich der hervorragende Morphologe so logisch zutreffend und der konstruktiven Psychologie so mächtig — in der Psychologie, die realisiert, nicht in derjenigen die theorisiert — wie es bei den Forschern der positiven Schule nicht häufig der Fall ist.

Was schliesslich die klassischen Vorstellungen der organischen Veränderung und Abstammung betrifft, so werden dieselben vom Rouxismus begrenzt, vertieft und gewissermassen aufgeklärt.

Sofern er die Macht der Naturzüchtung und die Konflikte des umgebenden Mediums einschränkt — indem er auf einen grösseren ursächlichen Einfluss der Wirkungen, von welchen der Organismus selbst die Quelle ist, Anspruch erhebt, — widerspricht er dem reinen Darwinismus. Aber dagegen führt er ihn zu tieferem Grunde und zu scharfsinnigeren Anwendungen — wie zum Lamarckismus andererseits — und trägt zur künftigen Abgrenzung beider Grundhypothesen bei. Der Rouxismus legt nämlich in die feinsten Teile der Oekonomie die Selektionsursachen und die gestaltenden Wirkungen des Milieu. Indem er ein inneres, physiko-chemisches, sozusagen cytokosmisches Milieu gründet, entwirft er in den Organen und Teilen, im Schosse der Gewebe selbst und der Zellenzusammensetzungen, die Probleme der Anpassung und des Kampfes, die nur den Individualitäten eigen zu sein schienen. Auf diese Weise errichtet er einen Zellular-Darwinismus, einen Elementen-Lamarckismus.

Wir glauben, dass wir in der vorliegenden, nur das Wesentliche betreffenden Kritik nicht weiter hinaus zu gehen brauchen um die aussergewöhnliche gegenwärtige und künftige Wichtigkeit der explikativen Biologie, der Entwickelungsmechanik hervorzuheben, sowie aller Richtungen, die zur Autophysiomorphose konvergieren, zur Formorganisation durch das eigene Spiel der auf physikochemische Vorgänge zurückführbaren Funktionstätigkeit.

IV

Die zukünftigen Synthesen

Konvergenz der einzelnen Wege.—Untrennbarkeit der physikalischen, chemischen und geometrischen Begriffe (Kraftwechsel, Stoffwechsel, gestaltliche und räumliche Umwandlungen) in jedem festen physiologischen Aufbau.

Unabhängig von den Unvollkommenheiten, Irrtümern und Mängeln, welche die Kritik jeder der von den berühmten Biologen *Verworn* und *Roux* vertretenen Richtungen erklärender Arbeit beilegen möge, kommt bei weiterem Nachdenken ein Mangel inbezug auf ihre gegenseitigen Beziehungen zum Vorschein. Dieser wesentliche Mangel besteht gerade darin, dass zwischen beiden Forschungsströmungen sichtbare Bande, bestimmte und umfassende Verknüpfungen fehlen, sodass sie nicht einmal an gewissen Stel-

len zusammenschliessen. Jedoch müsste dieses logisch der Fall sein, denn beide Richtungen erfüllen unausbleibliche Forderungen der biologischen Forschung. Einerseits haben wir die Auffassung der Lebensvorgänge inbezug auf ihre innigen Qualitäten und quantitativen Bedingungen und auf ihr physikalisches und chemisches Wesen. Und andererseits erscheinen die Bedingungen, welche Lage, Form, Figur und räumliche Beziehungen in sich schliessen.

Die Biogenhypothese *Verworn's*, wenn einmal ihre Ausdehnungsfähigkeit und ihre logischen Möglichkeiten erschöpft sind, wird sich immer als einseitig erweisen, denn sie umfasst nur das verwickelte Spiel des Stoff- und Energiewechsels, ohne jedoch irgendwelche Beziehungen zwischen diesen Vorgängen und den Metamorphosen und gestaltlichen Umwandelungen wahrnehmbar zu erforschen oder zu fördern. In entgegengesetzter Weise, obgleich die sogenannte Entwickelungsmechanik und das ganze Roux'sche Werk in seinen wesentlichen Tatsachen und Errungenschaften betrachtet, und auch sein Wirkungskreis und die Aufnahmefähigkeit seiner Methode mit eingerechnet, in das ursächliche Studium der Form, wie ein anderes es je erreicht hat, einzudringen vermag, so entbehrt es doch der Mittel die Intimität des physiologischen Vorganges zu entdecken. Sofern es die morphologischen Successionen enthüllt hat, sehen wir dass es die Mechanistik befestigt. (Jede sichtbar gemachte und wahrgenommene Reihe von Zuständen bietet uns in der Tat die Vorstellung des Mechanischen dar, und sogar bildet dieses, für viele, das einzige Resultat, nach welchem der Biomechanismus trachten kann. Es liegt uns gewiss fern, diese letztere Meinung zu teilen). Aber, streng genommen, besitzt es durch sich selbst keinerlei Wirkungskraft inbetreff der Erforschung der elementarischen physikochemischen Beschaffenheit der funktionellen reizenden und gestaltenden Wirkung.

Natürlich, was wir von zwei so umfassenden und wichtigen Strömungen physikalischer und biologischer Koordination (nämlich die von Verworn und Roux in ihren bezüglichen Forschungskreisen beförderten Richtungen) sagen, gilt mit grösserem Recht für andere, minder wichtige Förderungen. Nichts springt denjenigen, die den Verlauf der höheren biologischen Studien, in welchen nicht hauptsächlich die beschreibende und die taxonomische Befangenheit vorherrscht, befolgen, so sehr in die Augen wie gewisse bestimmende Merkmale, die diesen Standpunkt bezüglich der sehnlich begehrten Erklärung charakterisieren. Die Prüfung, die sich als das getreue Bild solcher Sachlage als nötig erweist, ist eine doppelte. Zunächst die Fülle an Funktions-, Abstraktions- und Verallgemeinerungstheorien über die Mechanik und das Spiel der Kräfte, an unbestimmten, in dem Konkreten der Exis-

tenz und im objektiven Geschehen jeder wirklichen und sicheren Stütze beraubten Ideen. Sodann, oder zur gleichen Zeit, auch die Fülle, zuweilen der Ueberfluss an wahren Tatsachen, an äusserlichen, gut definierten, materiellen Elementen von präzisen und leicht prüfbaren Resultaten, — wie z. B. die histologischen und morphologischen. von Organen und Apparaten — welche von der theoretischen Explikation noch nicht in gebührender Weise benutzt werden konnten. Man braucht es kaum zu sagen, dass die Theorie, wenn sie solid und gerechtfertigt ist und einen Fortschritt bezeichnet, ungezwungen, eher mit logischer Einfachheit beide Quellen nähern muss, welche für viele im Gegensatze stehen, da sie Produkte dieser beiden als entgegengesetzt betrachteten Arten, nämlich Ideen und Tatsachen, ergeben. Allein ist diese, in psychologischer Genauigkeit aufgefasst, eine unannehmbare Unterscheidungsart, und wir bedauern es gewiss, dass wir uns hier bei diesen Betrachtungen nicht länger aufhalten können.

Die Theorien und Anschauungen der Zukunft werden zweifellos — und vielleicht eher als man gewöhnlich annimmt: in dieser Beziehung sind wir optimistisch — diese wissenschaftliche Notwendigkeit, dieses philosophische Streben erfüllen. Die naturgemässe Kombination der auf die Organisation und Lebenstätigkeit bezüglichen Begriffe bildet logischerweise etwa den notwendigen Rahmen zu jedem aufklärenden Lebensbild. Ferner, die Bande dieser Art werden das notwendige Gerippe jeder logischen und geltenden Theorie bilden. In der belebten, sowie in der unbelebten Natur, vereinigen sich unzertrennlich die Ausdehnungsgrössen zu den qualitativen und quantitativen Grössen. Der Raum in der Biologie — denn der tiefsinnige Leibniz'sche Gedanke wurde nicht nur aus dem Unbelebten geschöpft — ist die nämliche Anordnung der gleichzeitig bestehenden Sachen. In ihrem Laufe gegen das Tiefe und Feine, sowie gegen das Allgemeine und das «Eine», wird die Physiologie die figurative, die analytische, die Bewegungsgeometrie, etc., alle geometrischen Daten, die megetologischen Kenntnisse (um Ampère's umfassenden Ausdruck zu gebrauchen) mit einzuschliessen haben.

1. Chemische Strukturveränderungen; Eingreifen und Wirkung jeder einzelnen chemischen Individualität; Stoffwechsel mit dem äusseren Milieu und mit den inneren Milieus (Kreislauf «der» Stoffe und «des» Stoffes).

2. Physikalische Veränderungen; Wirkung, Eigenschaften jeder einzelnen energetischen Modalität; Kraftwechsel (Kreislauf der Energie in den lebendigen Substanzen und Elementen).

3. Morphologische Veränderungen (Gesammt- und Elemententenmetamorphosen; gestaltliche Successionen; räumliche Umwandelungen).

Dieses ist die dreifache Reihe von Begriffen und Vorstellungen, welche die sich wirklich an die Ursachen haltenden Forscher, die kausalen Forscher, immer in dem Subjektiven zu vereinen haben werden, da die Verbindung in dem Objektiven gründlich und innig vorhanden ist. Die Synthese derselben — die innerhalb des Logischen und Philosophischen vorausgesehen werden kann — wird die Charakteristik der künftigen physiobiologischen, integrell aufgebauten Erkenntnis bezeichnen.

Im Einklang mit dieser einheitlichen, monistischen Entwickelung des begreifenden Denkens, werden viele der bisher sich mit der einfachen und beschränkten gestaltlichen Beschreibung beschäftigenden Naturwissenschaften — beispielsweise die alte und zum Teil noch die derzeitige Histologie — Veränderungen erfahren, sodass sie ihre Orientierung befestigen, und ihren geometrisch-mathematischen Vorrat bereichern. Die Stereohistologie, die solange ausbleibt, wird, unter vielen anderen, ein sicheres Ergebnis solcher durch mehr als ein Zeichen angedeuteten Konversion.

In allgemeiner Biologie — als die allgemeine Lehre der höheren und allgemeineren Lebensvorgänge als die von der Physiologie behandelten — wird es auch nicht lange dauern bis beträchtliche Fortschritte zu verzeichnen sein werden. Die Fülle und der Nachdruck der über die organische Natur stattfindenden Studien; die Reife der in den letzten Jahren erlangten philosophischen und kritischen Urteilskraft, sowie die konstruktive Kraft und Fähigkeit des unter gelehrten Kreisen und Individuen durch die erleichterte Gedankenausbreitung gebildeten sozusagen gemeinschaftlichen Intellekts, alles dieses gestattet die glückliche Begebenheit als ausführbar zu betrachten.

Die parteiischen und einseitigen Ansichten und Begriffe über das Protoplasma, die lebendige Substanz und über das Leben selbst — heutzutage so allgemein, dass sie die biologische Literatur füllen — werden durch andere, die oben erwähnte dreifache Forderung erfüllende Ansichten und Begriffe ersetzt werden müssen.

Das Protoplasma ist nicht allein ein physikalischer Zustand; es wird nicht durch rein somatische und energetische Beschaffenheit bestimmt: dessen vollständige Vorstellung ist keine physikalische. Das Protoplasma ist nicht allein ein chemischer Zustand; es wird nicht durch gewisse Strukturen oder Veränderungen der Stoffzusammensetzung genügend bestimmt: dessen vollständige Vorstellung ist keine chemische. Das Protoplasma ist nicht allein

ein morphologischer Zustand; es wird nicht genügend durch eine Form der Form-Successionen, eine Figur, eine geometrische Veränderung oder eine Reihe von Wechseln und geometrisch-räumlichen Determinationen bestimmt; dessen vollständige Vorstellung ist keine morphologische. Das Protoplasma ist nicht irgend eine dieser Sachen, sondern es besteht aus allen drei *zusammen:* der zutreffende, genaue und vollständige Begriff desselben muss *physiko-chemisch-morphologisch* sein.

Vom psychologisch-philosophischen Standpunkt aus — welchen auseinanderzusetzen uns hier unmöglich ist — besitzt diese dreifache Forderung der wissenschaftlichen Erklärung, diese dreigeteilte aber im Wesentlichen eine Vorstellung der zukünftigen Theorie, vollste Berechtigung. Die jahrhundertlange Bearbeitung der ursächlichen Erkenntnis der objektiven Welt, abgesehen von den untergeordneten und teilweise verkünstelten Zielen der Beschreibung, der Klassifikation und der Darstellung der Tatsachen, zeitigt Ergebnisse, die wegen ihrer begrifflichen und äusseren Charaktere den ausgesprochenen drei natürlichen Einteilungen entsprechen. Die Bande zwischen diesen wachsen und erstarken mit dem Einheitsgedanken, welcher heute und jeden Tag mehr der Spiritu rector der Wissenschaft sein wird. Und mit dem mächtigen, in Wahrheit erst von gestern datierenden Beistand, welchen uns die wissenschaftliche Psychologie leistet, fasst man jetzt den subjektiven Aufbau als die integrelle und fortschreitende Anpassung unserer Vorstellungsfähigkeit an den äusseren Zusammenhang auf. Die Wahrheit und Legitimität der Theorie hängen demzufolge und in proportioneller Weise von der Wirksamkeit und Gewissheit ab, mit welchen man solche objektiv-subjektive Uebereinstimmung erlangt. Es versteht sich, dass diese fortschreitende Harmonie oder Uebereinstimmung die Vermittelung, ohne jede Ungleichartigheit, der psychischen Kausalität in den äusseren kausalen Reihen notwendigerweise voraussetzt. Sie setzt in den psychologischen Determinationen, und in den organischen mit welchen sie übereinstimmen, das Spiel der nämlichen energetischen Modalitäten und chemischen Kräfte, die ausserhalb wirken, voraus. Die fortschreitende Erfüllung der höheren wissenschaftlichen Ziele wird auf diese Weise den besten Beweis von der Einheit liefern. Die auf dem Monismus beruhende erklärende Theorie wird es beweisen.

Die Erfüllung jedes einzeln betrachteten grundlegenden Aktes der Organisation, der Hauptverrichtungen des Lebens sowohl als deren Hervorbringung und Verknüpfungen, die zusammen den Lebensprozess ausmachen, sowie auch die Entwickelung des Lebens in ihrer Integrität, müssen also heutzutage als eine ununterbrochene Succession bildender und zerstörender Wirkungen von physiko-chemischer Natur, die gestaltlich und räumlich von statten gehen, aufgefasst werden. Die Reaktionen, die Lebensursachen (causaciones vitales) sind gleichzeitig inhärent und notwendigerweise, strukturell, energetisch und räumlich. Es geht daraus hervor, dass jede ernstliche, nach gewissem Ansehen

trachtende Theorie der physiologischen und Lebensfunktionen zur gleichen Zeit physikalischen, chemischen und geometrischen Charakter haben muss, und falls sie diesen dreifachen Charakter nicht besitzt, wird sie nichts Wesentliches erklären.

TABLE DES MATIÈRES

Première partie — Rapports officiels

Deuxième partie — Comptes rendus des séances

Troisième partie — Communications non présentées

ERRATA

Voyez note de page 55.

